

Querschnittsstudie zur normalen Entwicklung der fetalen Herzfrequenzregulation unter Berücksichtigung der Herausbildung fetaler Verhaltenszustände mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich- Schiller- Universität Jena**

von Esther Heinicke-Riedel

geboren am 08.08.1982 in Jena

Gutachter:

1 Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner, Universitätsfrauenklinik Jena

**2 Prof. Dr. med. Karl- Jürgen Bär, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Jena**

**3 Prof. Dr. med. Karl- Theo Maria Schneider, Frauenklinik der Technischen Universität
München, Klinikum rechts der Isar**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 2.10.2012

Inhaltsverzeichnis

	Inhaltsverzeichnis	I
	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Embryologie	3
2.1.1	Entwicklung des menschlichen Herzens	3
2.1.2	Entwicklung des kardialen Reizleitungssystems	4
2.1.3	Entwicklung der autonomen Innervation am Herzen	5
2.2	Physiologie der kardialen Reizleitung	5
2.3	Die Herzfrequenzregulation	6
2.4	Die Reifung des Autonomen Nervensystems	7
2.5	Die fetalen Verhaltenszustände und ihre Bedeutung	9
2.6	Die fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	11
2.7	Methoden der Herzfrequenzregistrierung	12
3	Zielstellung	16
4	Methoden	18
4.1	Charakterisierung der Studiengruppe	18
4.1.1	Ethische Aspekte	18
4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	18
4.1.3	Gruppierung nach Gestationsalter	19
4.1.4	Methodische Auswahl der durchgeführten Untersuchungen	19
4.2	Technische Durchführung der Untersuchungen	20
4.2.1	Technische Voraussetzungen	20
4.2.2	Vorbereitung der Untersuchungen	21
4.2.3	Untersuchungsablauf	21
4.2.4	Vorbereitung der Daten für die Analyse (Processing)	22
4.3	Datenauswertung	24
4.3.1	Visuelle Klassifizierung der fetalen Herzfrequenzmuster und Vorauswahl der Datensegmente	24

4.3.2	Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	25
4.4	Statistische Analyse	29
4.4.1	FHRP- unabhängige Untersuchung der Entwicklung fetaler fHRV- Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter	29
4.4.2	FHRP- abhängige Untersuchung der Entwicklung fetaler fHRV- Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter	30
4.4.3	FHRP- abhängige Untersuchung der Entwicklung fetaler fHRV- Parameter unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen	31
5	Ergebnisse	32
5.1	Studiengruppe	32
5.2	Verteilung der Datensätze nach fHRP und GA	33
5.3	Fetale Herzfrequenzvariabilitäts- Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter	35
5.3.1	Lineare fHRV- Parameter der Zeitdomäne	36
5.3.2	Lineare fHRV- Parameter der Frequenzdomäne	43
5.3.3	Komplexitätsparameter der fHRV	52
6	Diskussion	59
6.1	Diskussion der Methode	60
6.2	Diskussion der Ergebnisse	61
6.2.1	Entwicklung der linearen fHRV- Parameter der Zeitdomäne	61
6.2.2	Entwicklung der linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne	64
6.2.3	Entwicklung der Komplexitätsparameter der fHRV	67
6.3	Diskussion der Untersuchungsansätze	69
6.4	Grenzen	71
7	Schlussfolgerungen	72
8	Literatur- und Quellverzeichnis	74
	Danksagung	78
	Ehrenwörtliche Erklärung	79

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Autonomes Nervensystem
bpm	Beats per minute (Schläge pro Minute)
CTG	Kardiotokographie/ Kardiotokogramm
EKG	Elektrokardiographie/ Elektrokardiogramm
fEKG	Fetale Elektrokardiographie/ fetales Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
fHF	Fetal high frequency [ms^2] (hochfrequenter Bereich des Frequenzspektrums)
fHR	Fetal heart rate (fetale Herzfrequenz)
fHRP	Fetal heart rate pattern (fetales Herzfrequenzmuster)
fHRV	Fetal heart rate variability (fetale Herzfrequenzvariabilität)
fLF	Fetal low frequency [ms^2] (niedrigfrequenter Bereich des Frequenzspektrums)
fLF/fHF	Quotient aus fLF und fHF
fMKG	Fetale Magnetokardiographie/ fetales Magnetokardiogramm
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
fVLF	Fetal very low frequency [ms^2] (sehr niedrigfrequenter Bereich des Frequenzspektrums)
fVLF/fHF	Quotient aus fVLF und fHF
fVLF/fLF	Quotient aus fVLF und fLF
GA	Gestationsalter
HR	Heart rate (Herzfrequenz)
HRV	Heart rate variability (Herzfrequenzvariabilität)
KLE	Kullback- Leibler Entropie
KLE_fHF	Kullback- Leibler Entropie mit Bezug zu fHF Rhythmen
KLE_fLF	Kullback- Leibler Entropie mit Bezug zu fLF Rhythmen
KLE_fVLF	Kullback- Leibler Entropie mit Bezug zu fVLF Rhythmen
KLE_1res	Kullback- Leibler Entropie mit Bezug zum mittleren repräsentativen Herzschlagintervall
mHR	Mean heart rate (mittlere Herzfrequenz) [bpm]
NN	Normal- to- normal (Abstand zweier Herzschläge; entspricht RR- Intervall im EKG)
p.c.	Post conceptionem

RMSSD	Square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN- Intervallen) [ms]
SDNN	Standard deviation of all NN intervals (Standardabweichung aller NN- Intervalle) [ms]
SDNN/RMSSD	Quotient aus SDNN und RMSSD
SIDS	Sudden Infant Death Syndrom (plötzlicher Kindstod)
SNR	Signal- to- noise- ratio (Signal- Rausch- Verhältnis)
SQUID	Superconductive QUantum Interference Device
SSW	Schwangerschaftswoche (= post menstruationem)

1 Zusammenfassung

Zur Beurteilung des fetalen Wohlbefindens wird im klinischen Alltag routinemäßig die fetale Herzfrequenz (fHR) untersucht. Sie stellt den zu diesem Zweck bestmöglich zugänglichen Parameter des ungeborenen Kindes dar.

Eng mit der fHR verbunden, kann die fetale Herzfrequenzvariabilität (fHRV) als bedeutender pränataler Marker des Autonomen Nervensystems (ANS) angesehen werden.

Das ANS stellt eine entscheidende Landmarke der Hirnfunktion des ungeborenen Kindes dar.

Der fetal autonomen Reifung kommt damit ein besonderes wissenschaftliches Interesse zu.

Durch den Einfluss der sich entwickelnden autonomen Anteile, Sympathikus und Parasympathikus, auf die Modulation der fetalen Herzfrequenz treten physiologische Veränderungen der fetalen Herzfrequenzvariabilität im Laufe der Schwangerschaft auf. Durch deren Interpretation werden Rückschlüsse auf die fetale autonome Reifung möglich.

Darüber hinaus erfahren Sympathikus und Parasympathikus in ihrem Reifungsprozess über das Gestationsalter (GA) charakteristische Entwicklungsschübe zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Bisherige Untersuchungen zur physiologischen Herzfrequenzregulation auf der Basis von Daten, resultierend aus fetaler Magnetokardiographie (fMKG), stützten sich ausschließlich auf kurze Messintervalle (2- 5 min).

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Auswertung einer relativ großen Fallzahl (n= 73) kontinuierlich über eine Messdauer von 30 Minuten akquirierter fMKG- Daten von Feten ab der 22. Schwangerschaftswoche (SSW) über den Gestationsverlauf bis zum Geburtstermin.

Ziel der Arbeit war die Darstellung der fetalen autonomen Reifung anhand von fHRV- Parametern unter Berücksichtigung fetaler Verhaltenszustände. Mittels fetaler Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (fHRV) als standardisiertem Verfahren (Task Force 1996) gelang die Berechnung von geeigneten fHRV- Parametern aus dem Zeit- und Frequenzbereich sowie von innovativen Komplexitätsparametern.

Eine Zunahme der fetalen Herzfrequenzvariabilität und Komplexität mit zunehmender Reife des fetalen ANS mit steigendem Gestationsalter zeigt sich in den Ergebnissen nahezu aller im Rahmen dieser Arbeit berechneten fHRV- Parameter bereits durch eine vorangestellte Analyse, unabhängig von fetalen Herzfrequenzmustern (fHRP).

Im Folgenden fanden diese als Abbild fetaler Verhaltenszustände innerhalb der Studie jedoch aufgrund ihres bekannten und entscheidenden Einflusses auf die fHRV- Analyse (Ronneburger 2006, Schneider et al. 2008) besondere Berücksichtigung.

In den so erzielten Ergebnissen der linearen Parameter der Zeitdomäne (SDNN, RMSSD) spiegeln sich durch überwiegend signifikante Anstiege mit zunehmendem Schwangerschaftsalter zunehmend sympathisch- aktivierende als auch gleichzeitig parasympathisch- modulierende Einflüsse wider.

Mittels Varianzanalyse erzielte fHRV- Parameterergebnisse (SDNN, fVLF, KLE_fVLF) deuten auf eine Diskriminierung der fetalen Herzfrequenzmuster I und II über den gesamten untersuchten Schwangerschaftszeitraum hin.

Aufgrund bisheriger Untersuchungen (Schneider et al. 2009) als auch durch vorliegende Ergebnisse kann durch die differenziert betrachteten Herzfrequenzmustern (fHRP I und II) auf charakteristische Repräsentationseigenschaften bzgl. des fetalen Autonomen Nervensystems geschlussfolgert werden: Sympathische Aktivität findet sich vorrangig in fHRP II wieder, während die parasympathische Modulation in beiden fHRP mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter zunimmt.

Auch die im linearen Frequenzbereich berechneten fHRV- Parameter (fHF, fLF und fVLF sowie die aus ihnen resultierenden Quotienten) zeigen in ihrer physiologischen Entsprechung ähnliche Ergebnisse wie die Parameter der Zeitdomäne und können somit mit dieser Redundanz erstere bekräftigen.

Die untersuchten fHRV- Komplexitätsparameter weisen auf zunehmend komplexe parasympathische und abnehmend komplex sympathische Einflüsse innerhalb des sich entwickelnden ANS hin.

Durch eine Analyse von nach Gestationsalter definierten Gruppen konnten in den Ergebnissen der fHRV- Parameter zum Teil Entwicklungssprünge ermittelt werden.

Diese deuten zusammengefasst darauf hin, dass sich auf ANS- Ebene in den Schwangerschaftsabschnitten insbesondere vor der 32. SSW bedeutende Schlüsselereignisse vollziehen.

Die vorliegenden Ergebnisse bilden die Basis zur Beurteilung von fHRV- Werten normal entwickelter Feten mittels langer fMKG- Datenreihen. Eine Abgrenzung von pathologischen Zuständen wird damit ermöglicht. Ebenfalls kann dies die Basis für weiterführende Studien und somit ein Schritt in eine differenziertere pränatale Abschätzung sein.

2 Einleitung

Um in das Thema der fetalen Entwicklung autonomer Herzfrequenzregulation und deren Analysemöglichkeiten einzuleiten, wird im Folgenden zunächst auf die Entwicklung des Herzens und des Autonomen Nervensystems, die fetalen Verhaltenszustände und die fetale Herzfrequenzvariabilität eingegangen.

2.1 Embryologie

2.1.1 Entwicklung des menschlichen Herzens

Die Entwicklung des menschlichen Herzens vollzieht sich ab der Mitte der 3. Entwicklungswoche. Die Anlage des sich entwickelnden Organs wird bereits am 18. Tag post conceptionem (p.c.) erkennbar.

Vorläuferzellen, die aus dem Mesenchym des Seitenplattenmesoderms, aus Teilen der Splanchnopleura und aus Neuralleistenzellen stammen, beginnen sich am anterioren Pol des embryonalen Körpers anzusammeln (Moore und Persaud 2007).

Im ursprünglichen kardiogenen Feld entsteht ein unregelmäßiges Geflecht von Bläschen und Strängen (Rohen 2007), welches sich mit der lateralen Abfaltung des Embryos zu einem einheitlichen Herzschlauch verbindet und das spätere Endokard bildet.

Dieses wird umschlossen von einem es allmählich vollständig umgebenden Myokardmantel. Zwischen beiden Herzanteilen befindet sich zeitweise noch die Herzgallerte. Das Epikard wird schließlich vom Proepikard gebildet (Moore und Persaud 2007).

Zeitgleich mit der kranialen Abfaltung des Embryos und der Verlagerung des Herzens nach ventral und kaudal wächst die tubuläre Herzanlage in die Länge und gliedert sich durch Einschnürungen und Aussackungen in die Herzabschnitte - von Ein- zu Ausstromseite: Sinus venosus, primitives Atrium, primitiver Ventrikel, Bulbus cordis sowie Truncus arteriosus. Sodann windet sich der Herzschlauch bedingt durch verstärktes Wachstum des primitiven Ventrikels im Vergleich zu den übrigen Teilen um sich selbst und bildet die S- förmige Herzschleife. (Drews 1993, Moore und Persaud 2007)

Zwischen der 4. und 7. Entwicklungswoche erfolgt die Septierung des primitiven Herzens. Diese geschieht auf Ebene des primitiven Ventrikels und des primitiven Atriums zeitgleich, in separaten Prozessen. Vorwachsungen von Seiten der Herzwände bilden Septen aus und verwachsen schließlich fast vollständig miteinander. (Langman 2003, Moore und Persaud 2007)

Hieraus resultieren ein rechter und ein linker Abschnitt des AV- Kanal, entsprechend einer rechten und einer linken Herzseite mit rechter und linker Ausstrombahn in Truncus pulmonalis und Aorta.

Die einzige Verbindung auf Ebene der Vorhöfe, die im Normalfall bis kurz nach der Geburt bestehen bleibt, ist das Foramen ovale, das einen vorgeburtlichen Blutstrom von rechter zu linker Herzseite unter Umgehung des fetalen Lungenkreislaufes ermöglicht.

Ebenso werden die Segelklappen zwischen den Ventrikeln und den Vorhöfen sowie die Taschenklappen aus vorwachsenden Endokardkissen als Abschluss gegen die Ausstrombahnen angelegt (Moore und Persaud 2007).

Die Organogenese ist mit der 8. Entwicklungswoche und dem Ende der Embryonalperiode (= 10. Schwangerschaftswoche) abgeschlossen. In der sich anschließenden Fetalperiode erfolgen das weitere Wachstum und die Reifung des Feten (Drews 1993).

2.1.2 Entwicklung des kardialen Reizleitungssystems

Bereits zum Ende der 3. Entwicklungswoche, am 22. Entwicklungstag, beginnt das menschliche Herz mit ersten spontanen myogenen Kontraktionen (Moore und Persaud 2007, Larsen 1997). Diese geschehen vom Sinus venosus aus und verfolgen durch den kontinuierlichen Übergang des Vorhof- in das Kammermyokard einen noch peristaltikartigen Blutfluss. Zu diesem Zeitpunkt ist noch kein spezifisches Reizleitungsgewebe morphologisch nachweisbar (Steding und Seidl 1990).

Koordinierte Kontraktionen gewähren ab Ende der 4. Entwicklungswoche einen gerichteten Blutfluss (Moore und Persaud 2007).

Schrittmacherfunktion hat zu Beginn der primitive Vorhof. Als bald übernimmt diese Funktion die Sinusregion mit der höchsten Eigenfrequenz im Vergleich zu den anderen Teilen des Herzens.

Jede Myokardzelle ist grundsätzlich zur Depolarisation und zum Ausbilden von Aktionspotentialen in der Lage und leitet Erregungen, die durch höher frequente Schrittmacher vorgegeben werden, durch Verknüpfungen zwischen den Herzmuskelzellen, Gap junctions, fort (Larsen 1997, Welsch 2003).

Die Zellen des Reizleitungssystems werden durch Signale aus dem Endokard aus bestimmten, zunächst als Kardiomyozytenvorläufer differenzierten Zellen rekrutiert.

Zu Beginn der 4. Entwicklungswoche tritt der Sinusknoten als Schrittmacher im Sinus venosus hervor. Etwa ab Mitte der 4. bis zur 8. Woche p.c. wird zudem der AV- Knoten aus Zellen des linken Sinusabschnittes und des AV- Kanals an der Basis des Vorhofseptums gebildet. Es folgt als bald die Entstehung des His- Bündels, dessen Fasern vom Atrium zum Ventrikel ziehen und sich in den rechten und linken Kammerschenkel und schließlich in die Purkinjefasern über das Kammermyokard aufteilen (Moore und Persaud 2007).

Das Reizleitungssystem des fetalen Herzens ist etwa mit der 16. SSW funktionell ausgereift (Ohta et al. 1999, Kähler 2004). Es erfährt jedoch eine Weiterentwicklung und Differenzierung bis über den Zeitpunkt der Geburt hinaus (Knierim und Mecking 1981, Kähler 2004).

2.1.3 Entwicklung der autonomen Innervation am Herzen

Die Entstehung der Innervation am Herzen geschieht unabhängig von dessen Organogenese.

Das Herz ist bereits gut entwickelt, bevor vegetative Nerven einsprossen und an Sinus-, AV-Knoten und His- Bündel Einfluss nehmen. Gegen Ende der 6. Entwicklungswoche werden erste vegetative Äste im Gebiet des Sinus venosus und der großen Gefäßabhänge beschrieben (Steding und Seidl 1990). Thorakale (T1- T4) und zervikale Sympathikusfasern und Fasern des parasympathischen Nervus Vagus bilden bis zur 8. Entwicklungswoche einen subepikardialen vegetativen Nervenplexus am Herzen, dessen Äste in die hinteren und oberen Muskulaturabschnitte der Vorhöfe hinein reichen. Im Ventrikelbereich reichen Nervenfasern vorerst bis hin zur Herzbasis und erst zu Ende des 4. Monats sind diese an der Herzspitze angelangt (Steding und Seidl 1990).

Mit Ausbreitung der Nerven verteilen sich auch vegetative Ganglien über das Herz.

Zu Anfang ist die Verteilung der Nerven über das Organ relativ seitengetreu: Nerven der linken Körperseite versorgen zum überwiegenden Teil arterielle, Nerven der rechten Körperseite überwiegend venöse Herzanteile.

Fetale autonome Nerven können klinischer Beobachtung zufolge ab der 17. SSW analysiert werden (Ohta et al. 1999).

Die detaillierte Ausbildung des Innervationsmusters des adulten Herzens ist ein bisher nicht vollständig aufgeklärter Prozess. Es wird vermutet, dass dieser zeitlich bis in die späte Fetalperiode durch Ausbreitung der Nerven und Ganglienzellen über das gesamte Organ erreicht wird (Steding und Seidl 1990).

Mit der Reifung über den Schwangerschaftsverlauf gewinnt das ANS an Stabilität und zunehmender Koordination (Kähler 2004).

2.2 Physiologie der kardialen Reizleitung

Die Herzaktion erfolgt per se autonom. Durch Ionen- bzw. Ladungsverschiebungen auf Ebene der Zellmembranen der Kardiomyozyten werden elektrische Ströme erzeugt. Aktionspotentiale werden von myokardialen Zellen im Schrittmacherzentrum generiert und über die Gap junctions weitergeleitet (Antoni 1997, Schrader 2003, Welsch 2003). Solche Reize breiten sich vom

Sinusknoten über die beiden Vorhöfe zum Atrioventrikularknoten, weiter über die His- Bündel und die Purkinjefasern aus bis zu den Ventrikeln und werden schließlich vom Arbeitsmyokard mit einer Kontraktion beantwortet. Das Aktionspotenzial von Herzmuskelzellen setzt sich vom Ruhepotenzial (-85 mV) ausgehend aus einer schnellen Depolarisation bis zu einem Overshoot (30 mV) über den Nullwert hinaus und einer Repolarisation mit zwischenzeitlich lang andauerndem Plateau auf 10 mV zurück zum Ruhepotenzial zusammen (Antoni 1997, Schrader 2003, Silbernagl und Despopoulos 2007).

2.3 Die Herzfrequenzregulation

Die fetale Herzaktion unterliegt der Kontrolle von und der komplexen Interaktion mit verschiedenen Einflussgrößen: Reguliert wird sie durch zentrale, kortikale und subkortikale Steuerung, Baro- und Chemorezeptoren, Atmung, Temperaturregulation, das Renin- Angiotensin-System und durch das Autonome Nervensystem (van Gejn 1998).

Eine besondere Rolle in der Beeinflussung der Herzaktion spielt neben allen anderen genannten Faktoren vor allem das Autonome Nervensystem. Anomalien des Systems in Form von Fehlentwicklung des Hirnstammes und verzögerter Reifung der neuronalen Herz- Kreislauf-Regulation werden neben Fehlentwicklungen des Erregungsleitungssystems als eine Ursache für den plötzlichen Kindstod (SIDS) angesehen (Moore und Persaud 2007).

Regulierend leiten Afferenzen, die sich zum Teil dem Sympathikus und zum Teil dem Vagus als Teil des Parasympathikus anschließen, die Information von freien Nervenendigungen und passiven Dehnungs- und aktiven Spannungssensoren vom Herzen zu den zentralen Kernen (Antoni 1997). Schließlich erfolgt die autonome Regulation der Eigenfrequenz des Herzens durch sympathische und vagale (parasympathische) Efferenzen zum Sinus- und AV- Knoten und durch vor allem sympathische Efferenzen zum Myokard (Esperer et al. 2003).

Sympathischer Einfluss bewirkt eine Zunahme der Steilheit der spontanen diastolischen Depolarisationen im Sinusknoten (positiv chronotrop) und moduliert somit die Schlagfrequenz des Herzens. Am AV- Knoten beschleunigt er die Überleitungszeit (positiv dromotrop).

Zudem werden Kontraktionskraft (Inotropie) und Erregbarkeit durch Veränderung der Reizschwelle (Bathmotropie) durch den Sympathikus positiv beeinflusst.

Der Parasympathikus wirkt in diesen Eigenschaften entgegengesetzt, negativ (Antoni 1997).

Parasympathische und sympathische Nerven arbeiten in ihren Eigenschaften demzufolge grundsätzlich gegensätzlich. Die Herzfrequenz wird hauptsächlich reguliert durch eine Balance von beiden.

Sinn der modulierenden Einflüsse allgemein, als auch speziell die Leistung des ANS ist dabei eine möglichst gute Anpassung an die aktuelle und fetal hämodynamische Situation.

Die Anpassung des Herzminutenvolumens an den momentanen Bedarf wird aufgrund der Kleinheit des fetalen Herzens in überwiegendem Maße durch die Anpassung der fetalen Herzfrequenz erreicht (Schneider et al. 2009).

Die Wechselwirkungen zwischen Sympathikus und Parasympathikus bedingen Schwankungen zwischen den einzelnen Herzschlägen (NN- Intervalle) (Kähler 2004).

So modulieren die beiden Teile des ANS die Herzaktion in einer solchen Weise, dass sie durch ihre Interaktion Einfluss auf die Autonomie des Herzens und den kardialen Erregungsablauf sowie schließlich auf Herzfrequenz (HR) und Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Malik und Camm 1993) ausüben.

Da die Anpassung des Schlagvolumens an die jeweilige hämodynamische Situation diversen Einschränkungen aufgrund der relativ geringen Herzgröße des Feten unterliegt, kann die fetale Herzfrequenz als Zielfunktion der autonomen Steuerung betrachtet werden (Schneider et al. 2009).

2.4 Die Reifung des Autonomen Nervensystems

Genaue Kenntnisse über die Reifung des fetalen Autonomen Nervensystems sind bis heute limitiert. Dabei stellt das ANS eine entscheidende Landmarke der Hirnfunktion des ungeborenen Kindes dar. Somit ist die fetale Reifung des Autonomen Nervensystems nach wie vor von großem wissenschaftlichen Interesse (David et al. 2007).

Mit zunehmendem Gestationsalter gewinnt das fetale ANS an Reife, Stabilität und Koordinationsfähigkeit (Kähler 2004, Schneider et al. 2009).

Ausdruck dessen ist unter anderem vorerst ein Anstieg der mittleren fetalen Herzfrequenz von 125 auf 175 Schläge pro Minute (bpm) zwischen der 6. und der 9. SSW, bevor es von da an wieder zu einem Abfall der Herzfrequenz auf 160 bpm in der 14. SSW und auf 140 bpm bis zur Geburt in einer normalen Schwangerschaft kommt (Pillai und James 1990b, Kähler 2004).

Dies wird einer anfangs stärkeren sympathischen Reifung und dem nachreifenden Parasympathikus mit dessen zunehmendem Einfluss zugeschrieben (Parer 1983).

DiPietro (DiPietro et al. 2005) bezeichnen die Spanne zwischen der 28. und der 32. SSW als offenbare Periode eines Übergangs im „Neuroverhalten“ des Feten. Ebenso geben Padhye (Padhye et al. 2006) im ähnlichen Zeitfenster, zwischen 27. und 30. SSW, erhebliche Veränderungen im ANS des reifenden Feten an.

Zusammen implizieren diese Beobachtungen, dass eine Basisorganisation des fetalen Nervensystems, insbesondere des ANS, um die 32. SSW existent ist (David et al. 2007).

Des Weiteren ist sowohl bekannt, dass sich die neuronale Reifung des Feten insbesondere stark im dritten Schwangerschaftstrimenon (7.- 10. Monat, SSW 27- 40) ereignet als auch, dass die sympathovagale Balance in diesem Zeitraum, signifikant ab der 35. SSW (Schneider et al. 2008) allmählich abfällt (Zhuravlev et al. 2002, David et al. 2007).

Dies kann mit einem beachtlichen Anstieg an vagalem/ parasympathischem Einfluss, der selbst den akzelerierenden Einfluss des Sympathikus übertrifft (van Leeuwen et al. 1999), erklärt werden.

Es wird postuliert, dass sich eine starke parasympathische Reifung sich bereits um die 18. SSW vollzieht, welcher schließlich erst jenseits der 20. SSW eine beachtliche Reifung des Sympathikus folgt (Ohta et al. 1999).

Wakai et al. (Wakai et al. 2004) und Akselrod (Akselrod et al. 1985) geben eine merkliche Weiterentwicklung des vagalen Tonus von etwa der 25. bis zur 30. SSW an.

Bereits um die 20. SSW setzt eine verstärkte Entwicklung des sympathischen Anteils des ANS ein, die schließlich mit der 32. SSW über die verbleibenden Wochen der Schwangerschaft hin wieder abflacht (David et al. 2007, Ohta et al. 1999). Den bisherigen Untersuchungen ist weiterhin zu entnehmen, dass die Dynamik der Entwicklung des Sympathikuseinflusses auf die fetale Herzfrequenz zu Beginn des 3. Schwangerschaftstrimenons, etwa um die 27. SSW (~ zwischen der 26. und der 30. SSW), ihren Höhepunkt erreicht.

Die Existenz von definierten fetalen Verhaltenszuständen ab der 35. SSW (Pillai und James 1990a, vgl. 2.5) impliziert, dass die autonome Kontrolle ab diesem Zeitpunkt im 3. Schwangerschaftstrimenon ein bestimmtes Maß und damit eine stabile funktionelle Reife erreicht haben muss.

Dies beinhaltet im weitesten Sinne auch eine suffiziente Interaktion zwischen sympathisch und parasympathisch autonomer Modulation.

Um die 37. SSW schließlich haben die neuronalen Kontrollmechanismen den Stand eines Neugeborenen erreicht (Ohta et al. 1999).

2.5 Die fetalen Verhaltenszustände und ihre Bedeutung

Entsprechend definierter Verhaltenszustände des Neugeborenen sind beim Feten so genannte States existent, die zuerst von Nijhuis et al. untersucht und beschrieben wurden.

Diese sind ab der 38. SSW in ihrem stabilen Auftreten sicher (Nijhuis et al. 1982), werden aber schon im früheren Schwangerschaftsalter, ab Beginn der 33. SSW als existent angenommen (Pillai und James 1990b). Die Einteilung nach Nijhuis sieht eine Unterteilung in die Verhaltenszustände 1F, 2F, 3F und 4F nach den Kriterien: Körperbewegung, Augenbewegung und fetales Herzfrequenzmuster vor.

State 1F entspricht dem Non- REM- Schlaf. Der Fetus befindet sich in Ruhe, die unterbrochen werden kann von kurzen, groben Körperbewegungen. Augenbewegungen treten in diesem Verhaltenszustand nicht auf. Das zugehörige fetale Herzfrequenzmuster, FHRP A, ist stabil und weist eine schmale Oszillationsbandbreite auf. Isoliert können Akzelerationen auftreten, die streng an die Bewegungen des Kindes gebunden sind.

Im State 2F befindet sich der Fetus in einem dem REM- Schlaf vergleichbaren Zustand, in welchem häufige und periodische Körperbewegungen auftreten. Auch Augenbewegungen sind kontinuierlich zu verzeichnen. Das fetale Herzfrequenzmuster, hier mit FHRP B bezeichnet, besitzt eine große Oszillationsbandbreite und weist häufige Akzelerationen im Zusammenhang mit den Bewegungen des Kindes auf.

Im State 3F treten keine groben Körperbewegungen auf, das Kind verharrt in Ruhe, während Augenbewegungen kontinuierlich vorhanden sind. Das FHRP C ist stabil, mit erweiterter Oszillationsbandbreite im Vergleich zu FHRP A bei State 1F, jedoch regelmäßiger als in State 2F. Zudem treten keine Akzelerationen auf.

Im State 4F ist eine energische, heftige kontinuierliche Bewegungsaktivität des Kindes einschließlich multipler Rumpfrotationen zu verzeichnen. Ebenso sind Augenbewegungen existent. Das fetale Herzfrequenzmuster, FHRP D, zeigt ein instabiles, von großen, lang anhaltenden Akzelerationen, die häufig als zusammenhängende, andauernde Tachykardie zu beurteilen sind, geprägtes Muster.

Pillai und James (Pillai und James 1990a) bestätigten in ihren Untersuchungen drei dieser vier von Nijhuis et al. definierten fetalen States nach der 36. SSW: State 1F mit einem ruhigen fHRP sowie die States 2F und 4F jeweils mit aktivem fHRP.

Des Weiteren stellten sie regelrechte Ruhe- Aktivitäts- Zyklen bei Feten erstmals ab der 23. SSW fest. Unterschiede der Herzfrequenzvariabilität zwischen ruhigen und aktiven Zyklen wurden nach der 28. SSW als hochsignifikant beschrieben. Die definierten fetalen Verhaltenszustände wurden ab

der 33. SSW beobachtet und waren schließlich mit der 35. SSW in über 80% der Fälle nachweisbar (Pillai und James 1990b).

Neben der klinischen Bedeutung hat die Einteilung in fetale Verhaltenszustände und damit die Charakterisierung normalen fetalen Verhaltens eine fundamentale Bedeutung für die Erforschung der fetalen neuronalen Entwicklung (Wakai et al. 2004). Nach Schneider et al. (Schneider et al. 2008) erfolgte eine Modulation der fHRP- Einteilung gemäß dem aktuellen Erkenntnisstand, was in Tab. 1 zusammen gefasst dargestellt ist.

Tab. 1: Definitionskriterien für fHRP I- III nach Schneider et al. (2008)

Gestationsalter [SSW]	fHRP I Minstdauer 3 Minuten	fHRP II Minstdauer 3 Minuten	fHRP III Minstdauer 3 Minuten
24+1- 32+0	Stabile fetale Herzfrequenz (Variation der visuell bestimmten, gleitenden Basislinie < 10 bpm/ 3min) mit kleiner Oszillationsbandbreite (< +/- 5 bpm gegenüber gleitender fHR - Basislinie); isolierte Akzelerationen (> 15 bpm über > 15 s); gleitende fHR- Basislinie übersteigt 160 bpm nicht	Instabile fetale Herzfrequenz mit variierend gleitender fHR- Basislinie, die 160 bpm nicht übersteigt; mit Oszillationen (> +/- 5 bpm); Akzelerationen können, wenn vorhanden, 160 bpm übersteigen	-
32+1- 41+6		Variierende fetale Herzfrequenz mit +/- 5 bpm- übersteigender Oszillationsbandbreite von der fHR- Basislinie; häufige Akzelerationen (> 15 bpm, > 15 s); fHR übersteigt 160 bpm nur während Akzelerationen	Instabile fHR mit häufigen oder lang anhaltenden und großen Akzelerationen, gleitende fHR- Basislinie kann 160 bpm übersteigen; Oszillationsbandbreite übersteigt während Akzelerationen +/- 10 bpm von der fHR- Basislinie
Referenz zu Nijhuis et al. 1982	HRP A	HRP B	HRP D

2.6 Die fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Die fetale Herzfrequenzvariabilität wird durch das Autonome Nervensystem beeinflusst. Somit sind durch die fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse Rückschlüsse auf sympathische und parasympathische Anteile der fHR- Modulation und deren fetale Reifung möglich.

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität stellt ein international standardisiertes Verfahren zur Bemessung der Herzfunktion sowie der vegetativen Regulation des kardiovaskulären Systems dar (Task Force 1996).

Sie ist ein mathematisch-statistisches Analyseverfahren der NN-Intervalle, was den Abständen zwischen den einzelnen Herzschlägen bzw. den Schlag- zu- Schlag- Intervallen entspricht (Schneider und Schleussner 2006).

Die fetale Herzfrequenzvariabilität (fHRV) ist ein wichtiger Marker des fetalen Wohlbefindens (van Leeuwen et al. 1998, Zhuravlev et al. 2002). Durch das Bemessen der fHRV können Aussagen über den funktionellen Zustand des ANS getroffen werden (Longin et al. 2005). Somit kann die fHRV als ein wichtiger diagnostischer Parameter betrachtet werden, der die neurovegetative Entwicklung des Feten (Wakai et al. 2004) widerspiegelt.

Sympathischer und parasympathischer Anteil des ANS nehmen unterschiedlich starken Einfluss auf die fHR- Regulation und die fHRV.

Unterschieden in Kurz- und Langzeitvariabilität vermag es die fetale Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, die wesentlichen Aspekte der fetalen Reifung des ANS widerzuspiegeln. Die Kurzzeitvariabilität repräsentiert den parasympathischen Anteil, der schnellen, modulierenden Einfluss auf Herzfrequenzfluktuationen besitzt. Der Sympathikus wird dagegen im Wesentlichen in der Langzeitvariabilität widergespiegelt (Akselrod et al. 1981, Alferevic et al. 1999).

Mit der Reifung des ANS über den Gestationsverlauf unterliegt die fHRV physiologischen Veränderung, was zur Entwicklung von spezifischen fHRV- Rhythmen führt. Dies stellt eine entscheidende Annahme für die Bemessung und Beurteilung der fHRV dar (Ohta et al. 1999, van Leeuwen et al. 1999).

Zudem zeigt die fHRV über den Gestationsverlauf eine Abhängigkeit vom fetalen Verhaltenszustand.

Die Untersuchung des Einflusses fetaler Verhaltenszustände, repräsentiert in fetalen Herzfrequenzmustern (vgl. 2.5), auf die Entwicklung von fHRV- Parametern über den Schwangerschaftsverlauf ergab, dass die Berücksichtigung von fHRP bei der fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse zu plausiblen Unterschieden zwischen den einzelnen fHRV- Parametern bereits ab der 25. SSW führt (Schneider et al. 2008).

2.7 Methoden der Herzfrequenzregistrierung

Die fetale Herzaktion steht im Mittelpunkt des Interesses, wenn es um die Beurteilung der fetalen Herzfrequenzvariabilität geht.

Um die vorgeburtliche kardiale Funktion zu registrieren und entsprechende Daten zur Analyse zu gewinnen, stehen verschiedene technische Verfahren zur Verfügung.

Auf ihre Vor- und Nachteile soll im Folgenden eingegangen werden:

Die Kardiotokographie (CTG)

Die Kardiotokographie ist ein klinisches Standardverfahren zur Zustandsbeurteilung des Kindes vor und unter der Geburt. Außerdem dient es zur Beurteilung der Uterusaktivität.

Mittels CTG kann die fetale Herzfrequenz beurteilt und die fetale Herzfrequenzvariation visuell ausgewertet werden.

Diese sind als diagnostische Parameter in der Geburtshilfe etabliert und werden routinemäßig im Praxisalltag bemessen.

Zum Erstellen eines Kardiotokogramms wird das Verfahren der Sonokardiographie genutzt. Im Speziellen basiert die Methode auf dem Dopplereffekt.

Die kindliche Herzaktion wird bei der zumeist angewendeten externen Ableitung über die Bauchdecke der Mutter mit einem Ultraschall- Transducer ermittelt. Hierzu wird zunächst ein apparativer Impuls erzeugt, der vom fetalen Herzen reflektiert wird.

Das Signal erfährt dabei Frequenzveränderungen, bedingt durch die fetale Herzaktion und wird schließlich so registriert und ausgewertet. Die damit indirekt gewonnenen Signale werden im Anschluss einer computergestützten Autokorrelation unterzogen (AWMF Leitlinien, Goeschen und Koepcke 2003).

Grenzen der Kardiotokographie sind zum einen darin zu sehen, dass eine sinnvolle Interpretation erst ungefähr ab der 26- 28. SSW möglich ist. Routinemäßig wird das Verfahren etwa ab der 24. SSW zur Überwachung eingesetzt (Goeschen und Koepcke 2003).

Zum anderen kann davon ausgegangen werden, dass die fetalen Herzschläge nicht eins zu eins widerspiegelt werden. Vielmehr ist es oftmals der Fall, dass die fetale Herzfrequenz bei schlechten Rohsignalen aus mehreren Herzzyklen in Folge rekonstruiert werden muss (Morgenstern 1994).

Dem Verfahren mangelt es an nötiger Präzision für die akkurate Bemessung der Schlag- zu- Schlag-Variabilität.

CTG- Systeme sind nicht zur Datengewinnung für die Analyse der fHRV geeignet (Lange et al. 2009). Sie sind aufgrund der eingeschränkten Exaktheit nicht in der Lage, optimal schnellere, autonom modulierte Rhythmen zu analysieren (Schneider et al. 2008) oder die Grundlage für Komplexitätsanalysen zu liefern (van Leeuwen et al. 1998).

M- Mode- Echokardiographie

Durch die in den letzten Jahrzehnten stark weiter entwickelte Ultraschall- Technik ist eine Beurteilung der Morphologie des fetalen Herzens sowie auch zum Teil die Beurteilung seiner Funktionalität möglich geworden (Kähler 2004).

Die M- Mode- Echokardiographie beruht auf einem einzelnen Ultraschallschnitt über die Zeit und erlaubt die Einschätzung kardialer Zeitintervalle. Dieses Verfahren ist das Standardverfahren zum Bemessen von fetalen Arrhythmien, Bradykardien, supraventrikulären Tachykardien und zum Teil zur Diagnose von Extrasystolen geworden (Peters et al. 2001).

Obgleich bestehen einschränkende technische Grenzen insofern, dass es mit dieser Methode keine Möglichkeit zur direkten Informationsgewinnung über die elektrophysiologische Reizleitung am fetalen Herzen gibt (Kähler 2004). Es handelt sich einzig um ein indirektes Messverfahren der kardial elektrischen Aktivität (Peters et al. 2001).

Die fetale Elektrokardiographie (fEKG)

Bei diesem u. a. von abdominal angewendeten Verfahren werden bioelektrische Felder des fetalen Herzens gemessen. Die R- Zacke des fetalen EKG wird als Rohsignal verwendet (Goeschen und Koepcke 2003).

Durch die fEKG können Schlag- zu- Schlag- Abfolgen mit einer hohen zeitlichen Auflösung gemessen werden, die es erlaubt autonom vermittelte Herzfrequenzmodulationen präzise zu erfassen.

Das Verfahren liefert weiterhin ein fetales Kardiogramm, was morphologische Analysen bis zum Unterscheiden der einzelnen Komponenten und Komplexe im fetalen EKG ermöglicht (Peters et al. 2001).

Jedoch gestaltet es sich zum Teil schwierig, die vom mütterlichen Abdomen mittels Oberflächen Elektroden, von extern abgeleiteten, fetal elektrischen Signale aufzulösen. Geringe Signalamplitude und starke Beeinflussung durch das mütterliche EKG führen zu einer analytisch relevanten Fehlerrate (Wakai et al. 2004), wie auch elektromyographisches Rauschen durch die

mütterliche Abdomenmuskulatur oder andere Rausch- Ursachen (Peters et al. 2001) diese verursachen.

Nachteilig ist es bei diesem Verfahren zudem, dass gegebene physiologische Barrieren die Durchführung in gewissen Schwangerschaftswochen hindern. So ist es aufgrund der Vernix caseosa, die das Kind weitgehend zwischen der 24. und der 36. SSW (Wakai et al. 2004), im engeren Sinne zwischen der 28. und 32. SSW (van Leeuwen et al. 1998 und 1999, Peters et al. 2001), umgibt und elektrisch isoliert, in dieser Zeit nur eingeschränkt möglich, sinnvolle fEKG- Ableitungen zu erreichen.

Erst im späteren Schwangerschaftsalter kann der elektrische Schwingungsverlauf weniger unbeeinflusst von Artefakten und dann mit günstigerem Signal- Rausch- Verhältnis erhalten werden (van Leeuwen et al. 1998).

Da die Herzschläge mittels dieser Methode nicht über den Gestationsverlauf fortlaufend sicher detektierbar sind, ist das Verfahren zur Beobachtung der fetalen Herzfrequenzvariabilität als Reifekriterium nicht geeignet.

Die fetale Magnetokardiographie (fMKG)

Da durch elektrische Aktivität elektromagnetische Felder erzeugt werden, resultiert auch im Falle der bioelektrischen Ströme am Herzen (vgl. 2.2) ein biomagnetisches Feld, welches über der Körperoberfläche messbar ist. Biomagnetische Felder des Feten sind mit einer Größe von $1,25 \times 10^{-10}$ Tesla extrem schwach. Dennoch ist es möglich, kleinste biomagnetische Felder durch adäquate Abschirmung vor zivilisatorisch- und gerätetechnisch- generierten Magnetfeldern und durch entsprechende Standortwahl zu erspüren und zu registrieren (Nowak 2006).

Hierzu bedarf es entsprechend hochempfindlicher Messsysteme.

Die SQUID (Superconductive QUantum Interference Device)- Technologie ist derzeit das sensitivste Verfahren und dazu geeignet, das biomagnetische Feld des fetalen Herzens einschließlich seiner Veränderungen durch die fetale kardiale Aktivität mit ausreichend hoher Präzision zu detektieren und zu registrieren.

Diese Technologie einschließend stellt die fetale Magnetokardiographie eine gut geeignete Methode (van Leeuwen et al. 1999) zur Registrierung von fetalen Herzzeitreihen mit hoher zeitlicher Auflösung (Ronneburger 2006) über das gesamte 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon dar.

Neben der Bemessung der fHR wird hierdurch ebenso eine exzellente Methode für das Bemessen des fetalen Herzrhythmus geboten (Wakai et al. 2004). Die Möglichkeit, durch fetal produzierte und non- invasiv ermittelte Signale (van Leeuwen et al. 1995) ein fetales Kardiogramm und die daraus fortlaufenden Herzschlagintervalle zu ermitteln, ist gegeben.

Die fetale Magnetokardiographie wurde erstmals von Kariniemi et al. im Jahr 1974 beschrieben (Schneider und Schleussner 2006).

Detaillierte Analysen verschiedener Herzfrequenzvariablen sind über den Schwangerschaftsverlauf von Beginn des 2. Trimenons, verlässlich ab der 20. SSW, bis zur Geburt hin möglich (van Leeuwen et al. 1998 und 1999, Peters et al. 2001).

Selbst in der Periode zwischen 28. und 30. SSW bietet die fMKG eine verlässliche Möglichkeit der Ableitung fetaler Signale.

Des Weiteren ist es mit diesem Verfahren möglich, mit ausreichender Genauigkeit, einzelne QRS-Komplexe zu identifizieren (van Leeuwen et al. 1998).

Das komplett non- invasive und ohne jegliche Energieübertragung wirksame, kontaktfreie, elegante Verfahren (Schneider und Schleussner 2006) bietet ein günstig hohes Signal- Rausch- Verhältnis (SNR) bereits mit dem zweiten Schwangerschaftstrimenon (van Leeuwen et al. 1995) und eine millisekundengenaue zeitliche Auflösung.

Da alle Gewebe des menschlichen Körpers praktisch nicht magnetisch sind, wird die Ausbreitung des magnetischen Feldes kaum abgeschwächt (Nowak 2006).

Durch geeignete Signalaufarbeitung kann die Identifikation aller fetalen Herzschläge eines Datensatzes gelingen, was die Berechnung eines gemittelten Schlages sowie die Evaluierung der Signalmorphologie und die der Herzzeitintervalle erlaubt. Es ist möglich, die Dauer der PR- und RR- Abstände und die des QRS- Komplexes genau zu bestimmen (Peters et al. 2001).

Schließlich ist die Erstellung einer Schlag- zu- Schlag- Abfolge mit hoher zeitlicher Auflösung möglich, was die Beurteilung der fetalen Herzfrequenzvariabilität anhand von Zeit-, Frequenz- und Komplexitätsparametern gestattet (van Leeuwen et al. 1995).

Nachteilig an diesem Verfahren sind bislang die Größe und Komplexität als auch die Kosten der Messsysteme (Peters et al. 2001). Zudem bedarf es bei den herkömmlichen Messgeräten einer magnetisch abgeschirmten Messatmosphäre zum Ausschluss externer Magnetfelder.

3 Zielstellung

Die Herzfrequenz erfährt bereits im fetalen Alter Modulation durch das Autonome Nervensystem. Das ANS beginnt sich bereits parallel zur Organogenese des Herzens in der Embryonalperiode herauszubilden und erfährt bis in die späte Fetalperiode an Ausdifferenzierung. Mit zunehmendem Gestationsalter gewinnt es in seinen Anteilen in unterschiedlichem Maß an Einfluss, was als Prozess der fetalen Reifung erkennbar wird.

Bezüglich der fetalen autonomen Reifung sind unterschiedliche Entwicklungsschübe von Sympathikus und Parasympathikus bekannt, die sich in unterschiedlichen Schwangerschaftsabschnitten vollziehen.

Da der Fetus in seiner natürlichen Umgebung in utero bei intakter Fruchtblase nicht zugänglich für direkte Messungen ist, ist man noch immer relativ entfernt von der vollständigen Aufdeckung und der Kenntnis der Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems.

Die fetale Herzfrequenz eignet sich als Marker zur Einschätzung der autonomen Funktion. Darüber hinaus ist diese der am leichtesten zugängliche funktionelle Parameter des autonomen Nervensystems des ungeborenen Kindes.

Die fetale Magnetokardiographie als elektrophysiologisches Verfahren verfügt über eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung zur Registrierung der fetalen Herzzeitreihen und ermöglicht somit die numerische Analyse der Schlag- zu- Schlag-Variabilität der normalen QRS – Komplexe nach den standardisierten Verfahren der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse.

Hieraus können Rückschlüsse auf die neurovegetative Entwicklung des ungeborenen Kindes gezogen werden. Auch wird die quantitative Einschätzung des Einflusses sympathischer und parasympathischer Regulation und deren Entwicklung über den Gestationsverlauf ermöglicht.

Bisherige Untersuchungen zur fetalen Herzfrequenzvariabilität über den Schwangerschaftsverlauf im 2. und 3. Trimenon auf der Basis von fMKG- Daten stützten sich ausschließlich auf Messungen über eine kurze bis sehr kurze Dauer (2- 5 min).

Das Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit gegenüber Voruntersuchungen anderer und der eigenen Arbeitsgruppe ist die Verlängerung der Aufzeichnungsdauer auf 30 Minuten, die die Möglichkeit bietet, das zum Untersuchungszeitpunkt vorliegende fetale neurovegetative Aktivitätsniveau anhand des fetalen Herzfrequenzmusters sicherer als bisher einzuschätzen.

Wie durch vorangegangene Untersuchungen bekannt geworden ist, ist der fetale Aktivitätszustand neben dem Gestationsalter der wichtigste Einflussfaktor auf die Ergebnisse der fHRV. Jener wird anhand typischer, definierter Herzfrequenzmuster (fHRP) visuell eingeschätzt und klassifiziert.

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der fetalen autonomen Reifung anhand von fHRV- Parametern unter Berücksichtigung fetaler Verhaltenszustände in Anlehnung an klinische CTG- Kriterien.

Hierbei sollen folgende Hypothesen untersucht werden:

1. Die fetale Herzfrequenzvariabilität steigt mit zunehmender Reife des fetalen ANS über das Gestationsalter an. Durch die fHRV- Parameter wird die fortschreitende Entwicklung der beiden autonomen Anteile angezeigt.
2. Die fHRV repräsentiert eine zunehmende Differenzierung fetaler Verhaltenszustände mit der Reifung. Die fHRV- Parameter diskriminieren fHRP I und fHRP II voneinander im gesamten untersuchten Schwangerschaftszeitraum.
3. fHRP II ist durch stärkere sympathische Aktivität charakterisiert als fHRP I. Parasympathische Modulation steigt in beiden fHRP mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter.
4. Fetale Entwicklungsphasen sind aus der fHRV ableitbar. Die deutlichsten Veränderungen im Hinblick auf die fetale autonome Reifung sind vor der 32. SSW zu beobachten.

4 Methoden

4.1 Charakterisierung der Studiengruppe

4.1.1 Ethische Aspekte

Mit dem Einverständnis der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität Jena wurden fMKG- Untersuchungen an den ungeborenen Kindern gesunder schwangerer Frauen durchgeführt.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und nach ausführlicher Aufklärung über die Untersuchungsmethode sowie deren absolute Non- Invasivität und Ungefährlichkeit, ohne jegliche Energieübertragung auf das Ungeborene (Schneider und Schleussner 2006).

Die Probandinnen erklärten ihr Einverständnis mündlich als auch in schriftlicher Form.

Für die teilnehmenden Frauen, die aus dem stationären und aus dem ambulanten Bereich rekrutiert worden waren, bestand zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, von der Studie zurück zu treten.

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die vorliegende prospektive Querschnittsstudie wurden fMKG- Messungen über eine Messdauer von 30 Minuten an den gesunden Feten gesunder schwangerer Frauen (>18 Jahre) mit unauffälligen Schwangerschaftsverläufen. Kriterien, die einen Ausschluss von der Studie nach sich gezogen hätten, sind im Folgenden aufgeführt.

Ausschlusskriterien seitens der Mutter:

1. Regelmäßige Wehentätigkeit oder unter der Geburt stehende Mutter
2. Geburtshilfliche Diagnosen, die eine kontinuierliche Überwachung erforderten oder einer sofortigen Entbindung bedurft hätten
3. Exposition zu Glukokortikoiden zur Induktion der fetalen Lungenreifung bei drohender Frühgeburt
4. Einnahme herzwirksamer Medikamente und/ oder Herz- Kreislauferkrankungen
5. Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes
6. Mehrlingsschwangerschaft
7. Terminunklarheiten
8. Klaustrophobie

Ausschlusskriterien seitens des Kindes:

1. Intrauterine Wachstumsretardierung, Fetales Schätzwicht < 10 . Gewichtspersentile nach Voigt et al. (1996)
2. Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz bzw. fetale Arrhythmie
3. Bekannte kongenitale Fehlbildungen des fetalen Herzens
4. Sonstige Fehlbildungen
5. Bekannte chromosomale Aberrationen

4.1.3 Gruppierung nach Gestationsalter

Für eine erweiterte Ergebnisbetrachtung in dieser Arbeit wurde der Datensatz in 4 Gruppen unterteilt, die sich nach Schwangerschaftswoche und Schwangerschaftstag richteten: Gruppe 1 (22+0- 26+0), Gruppe 2 (27+0- 30+6), Gruppe 3 (31+0- 34+6) sowie Gruppe 4 (35+0- 40+6).

Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an jene über das GA bei Schneider et al. (Schneider et al. 2008) sowie angepasst an zu erwartende Entwicklungsschübe des ANS im Schwangerschaftsverlauf. Außerdem wurde eine statistisch gut fassbare, mengenmäßige Gleichverteilung angestrebt.

4.1.4 Methodische Auswahl der durchgeführten Untersuchungen

Zum Berechnungszeitpunkt lag nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie ein Daten- Pool vor, der aus insgesamt 143 Messungen von 83 Probandinnen bestand. Pro untersuchter Probandin konnte aufgrund des Studiendesigns jeweils nur eine Messung in die Auswertung dieser Studie einbezogen werden. Es wurde versucht, von jeder Probandin jeweils eine Messung in die Auswertung einzubeziehen.

Dabei wurde eine manuelle Auswahl getroffen, deren Ziel es war, bei Mehrfachmessung einer Probandin, eine repräsentative, möglichst zahlenmäßig gleiche Verteilung über das Gestationsalter zu erreichen. Die manuelle Auswahl erfolgte nach visueller Klassifizierung, sodass eine bestmöglich gleichmäßige Verteilung der ruhigen gegenüber den aktiven Herzfrequenzmustern (fHRP I und II) entstehen konnte (vgl. 4.3.1.).

4.2 Technische Durchführung der Untersuchungen

4.2.1 Technische Voraussetzungen

Die fMKG- Untersuchungen wurden mit dem 195 Kanal- SQUID Biomagnetometer ARGOS 200[®] der Firma AtB (Advanced Technologies Biomagnetics, Chieti, Italien) im Biomagnetischen Zentrum am Klinikum der Friedrich- Schiller- Universität Jena durchgeführt.

Die Technologie basiert auf SQUIDs (Superconducting QUantum Interference Devices), die es als hochsensible Magnetfeldsensoren vermögen, magnetische Flussdichten geringer Amplituden bis in den Femtotesla- Bereich zu messen (Liehr 2008).

Innerhalb des ARGOS 200[®] sind die SQUIDs in Triplets angeordnet, was die Erfassung des magnetischen Feldes als vektorielle Größe ermöglicht. Die Sensorentriplets sind auf vier Ebenen angeordnet, wobei auf der ersten und eigentlichen Messebene 56, auf der zweiten 7 und auf der dritten und vierten Messebene je nur eines verteilt sind (Nowak 2006). Die Triplets der zweiten bis vierten Messebene bilden die Referenzen zur Rauschlevelreduktion und können zusammen als eine Art elektronischer Gradiometer verstanden werden (Nowak 2006, Haueisen et al. Abstract).

Die supraleitenden Sensoren sind in einem superisolierenden Kryostaten angeordnet.

Die Supraleitfähigkeit der SQUIDs wird durch ein geeignetes Kühlmittel (flüssiges Helium mit einer Temperatur von 4,2 K), welches sich zusätzlich im Inneren des Kryostaten befindet, gewährleistet (Nowak 2006, Liehr 2008).

Zur optimalen Positionierung des Messsystems besitzt die Halterung des Kryostaten drei Freiheitsgrade der Bewegung.

Die fMKG- Messungen mittels ARGOS 200[®] erfolgten mit einer Abtastrate/ Samplingfrequenz von 1025 Hz und einer Tiefpassgrenze von 256 Hz.

Das Systemrauschen liegt bei ARGOS 200[®] unter $5 \text{ fT Hz}^{-1/2}$ bei 10 Hz.

Zur Reduktion externer Störfelder werden biomagnetische Messungen dieser Art für gewöhnlich in magnetisch abgeschirmten Kammern durchgeführt. Solche Kammern bestehen aus mehreren Schichten: Hier besteht die magnetisch geschirmte Kammer aus drei Schichten μ -Metall, ein Metall mit einer extrem hohen Permeabilität, zur Reduktion magnetischer Störungen sowie aus einer Schicht Aluminium zur Reduktion von externen Störungen im Bereich von Radiofrequenzen.

Die Messkammer im Biomagnetischen Zentrum in Jena, die für die Messungen innerhalb dieser Arbeit genutzt wurde, stammt ebenso von der Firma AtB (Nowak 2006, Liehr 2008).

4.2.2 Vorbereitung der Untersuchungen

Im Vorfeld der fMKG- Messungen erfolgte mit jeder Probandin ein aufklärendes Gespräch über Ablauf und Ziel der Untersuchung. Aufgekommene Fragen konnten in diesem Zusammenhang gestellt und beantwortet werden.

Die Einverständniserklärung jeder Probandin wurde dokumentiert.

Es folgte das Anlegen eines Protokollbogens, der die Basisdaten zu jeder Probandin enthielt (Grimm et al. 2003). Zudem wurde der Untersuchungsablauf darin protokolliert.

Vor der fMKG- Messung wurde eine Ultraschalluntersuchung (SSA-340A ECOOCCEE Ultrasound System, Toshiba, Tokyo, Japan) zur fetalen Lagebestimmung sowie zur Bestimmung der Herzlokalisierung des Feten durchgeführt.

Für die Untersuchung wurden die Probandinnen vor Betreten der Messkammer angehalten, sämtliche Gegenstände mit ferromagnetischen Eigenschaften vom Körper abzulegen, um dadurch mögliche Störungen der Aufzeichnung zu vermeiden.

4.2.3 Untersuchungsablauf

Die Probandinnen wurden in die Messkammer begleitet und auf eine spezielle, nicht- magnetische Liege in Rücken- oder Halbseitenlage gelagert, unter der Prämisse, das Auftreten eines Vena- cava- Syndroms, begünstigt durch den schwangeren Uterus, zu vermeiden (Grimm et al. 2003).

Die Messdauer wurde auf 30 Minuten festgelegt.

In einer Observationsstudie am MEG- Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen zeigte sich, dass die mittlere Zeit, über die Probandinnen die Untersuchung tolerieren, bei 35 Minuten lag (Schneider, persönliche Kommunikation)

Der Kryostat des Messgerätes ARGOS 200 wurde der Bauchdecke der werdenden Mutter jeweils über dem sonographisch lokalisierten Herzen des Kindes mit kleinstmöglichem Abstand manuell mit Feinabstimmung angenähert, um Signalverluste im geringsten möglichen Rahmen zu halten. Die Kryostaten- Oberfläche berührte das maternale Abdomen in Ruhe bei normaler Atembewegung nicht (vgl. Abb. 1).

Während der Messungen in der geschlossenen Messkammer bestand kontinuierlich per Videoüberwachung und Sprechanlage Kontakt zur jeweiligen Probandin.

Bei Zwischenfällen wäre ein Abbruch der fMKG- Untersuchung zu jedem Zeitpunkt möglich gewesen.

Parallel zur fetalen MKG- Messung wurde bei jeder Untersuchung ebenfalls ein mütterliches EKG mittels Klebeelektroden an der Brustwand abgeleitet, sodass im Anschluss an die Messung mütterliche Herzschläge bei der Datenverarbeitung sicher erkannt und als Artefakte ausgeschlossen werden konnten.

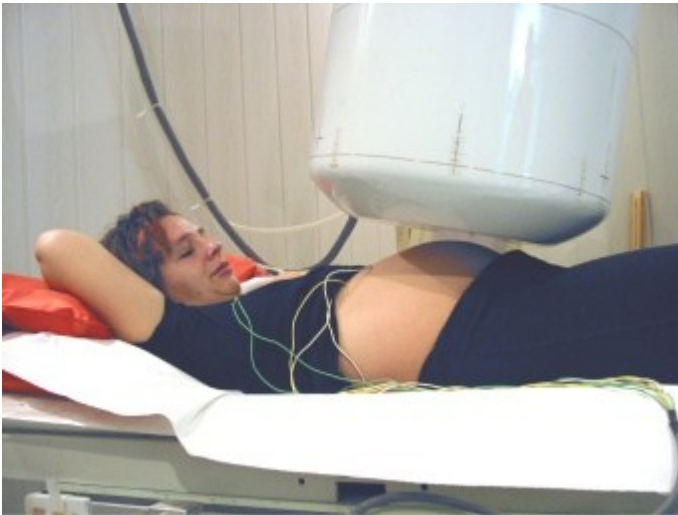


Abb. 1: Messsituation mit Probandin

4.2.4 Vorbereitung der Daten für die Analyse (Processing)

Da das Ergebnis der fMKG- Messungen neben den fetalen auch die maternalen Herzsignale sowie darüber hinaus auch Rauschartefakte enthielt, wurde die Bearbeitung der gewonnen Rohdaten mit der Software „MFI View“[®] (Magnet- Feld- Imaging) der Firma BMD Sys GmbH (Jena, Deutschland) aufgenommen.

Durch Signalmittelung kann das Signal- Rausch- Verhältnis (SNR) erhöht und damit verbessert werden. Dies ist allgemein wichtig beim Vorliegen biologischer Signale und deren Variabilität. Ziel des Verfahrens ist es, eine akkurate Signal- Erkennung zu erreichen (DiPietroPaolo et al. 2005).

Die einzelnen Herzschläge wurden durch das Programm mittels Autokorrelation der fMKG- Folge mit einem gemittelten Herzschlagtemplate detektiert.

So war es möglich, das kontinuierlich abgetastete SQUID- Signal in solcher Art aufzuarbeiten, dass die exakten Stellen der fetalen Herzschläge durch einen Trigger markiert werden konnten (vgl. Abb. 2).

Aufgetretene Artefakte, die in allen fMKG- Messkanälen vorkamen, wurden simultan eliminiert.

Mütterliche Herzschläge wurden ausgeschlossen, indem das parallel zur fMKG- Messung abgeleitete mütterliche EKG als Referenz diente.

Im Anschluss wurde der bereinigte fetale Datensatz visuell auf vollständige Erkennung jedes einzelnen Herzschlages überprüft. Gegebenenfalls konnten fehlende oder automatisch fehlerhaft getriggerte Herzschläge manuell korrigiert werden.

Es wurden nur Datensätze mit einer Fehldetektionsrate unter 5 % zur weiteren Berechnung zugelassen.

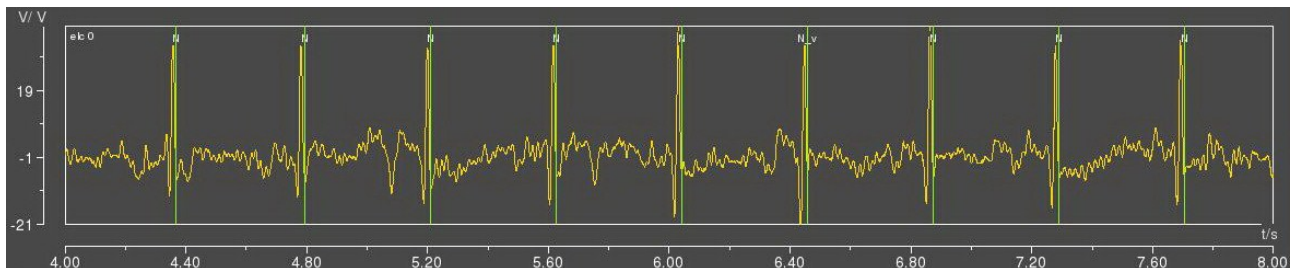


Abb. 2: Ausschnitt aus dem Programm mfi-view®: Abfolge fetaler Signale, mit Trigger versehen

Die Daten dienen danach zur Bestimmung der Herzzeitintervalle, auf deren Basis es möglich ist, eine Abfolge von Schlag- zu- Schlag- Intervallen der fetalen kardialen Aktivität für die Durchführung der fHRV- Analyse zu erhalten (Grimm et al. 2003).

Die Files wurden anschließend mit einem MATLAB® (MathWorks, Natick, USA)- Programm des Biomagnetischen Zentrums der FSU Jena nochmals automatisch auf Fehldetektionen untersucht, die anschließend automatisch durch Interpolation korrigiert werden konnten.

Als dann war es durch eine weitere MATLAB®- Programm- Variante möglich, die Zeitreihen der NN- Intervalle [ms] zu bestimmen. Alternativ war die Auftragung der fHR [bpm] möglich, wie in Abb. 3 dargestellt.

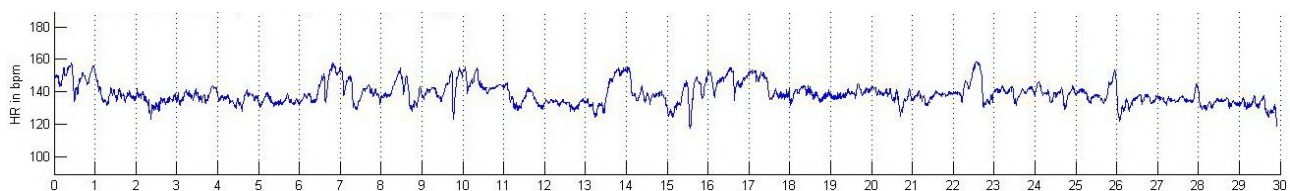


Abb. 3: fHR- Abfolge [bpm] über 30 min nach Artefaktkorrektur (SSW 32+0)

4.3 Datenauswertung

4.3.1 Visuelle Klassifizierung der fetalen Herzfrequenzmuster und Vorauswahl der Datensegmente

Gestützt auf die Erkenntnis, dass ein Fetus verschiedene fetale Herzfrequenzmuster zeigt, abhängig davon, ob er sich in einem ruhigen oder aktiven Zustand befindet (DiPietro et al. 1996), wurden fetale Herzfrequenzmuster visuell klassifiziert.

Angelehnt an die Klassifizierung nach Nijhuis et al. (Nijhuis et al. 1982), unter Berücksichtigung der Erkenntnisse von Pillai und James (Pillai und James 1990b) sowie unter Einbeziehung der Definitionskriterien für fHRP I- III nach Schneider (Schneider et al. 2008) (vgl. Tab. 1) wurde der Arbeit zugrunde liegender Datensatz bis einschließlich zur vollendeten 32. SSW in ruhige und aktive Herzfrequenzmuster der Feten (fHRP I und II) sowie ab der laufenden 33. SSW in die fetalen Herzfrequenzmuster fHRP I, II und III eingeteilt.

Durch drei fachkundige, unabhängige Observer erfolgte eine Begutachtung aller 143 30- minütigen fMKG- Messsätze unter stressfreien Bedingungen. Ausschließlich das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Messung wurde den Observern bekannt gegeben. Bei abweichenden Bewertungen wurde nach dem Mehrheitsprinzip entschieden.

Durch eine Messdatenlänge von insgesamt 30 Minuten im Vergleich zu kürzeren Datensegmenten können fetale Herzfrequenzmuster mit größerer Sicherheit erkannt und klassifiziert werden, was durch Abb. 4 verdeutlichtet werden soll.

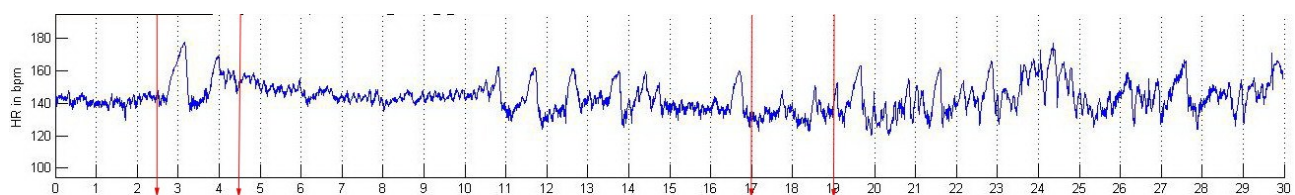


Abb. 4: Messfile (SSW 38+2) über 30 min mit Markierung von 2- min- Abschnitten (innerhalb roter Pfeile), bei denen eine fHRP- Zuordnung nicht sicher möglich wäre

Sodann erfolgte die Auswahl von 10-minütigen Messintervallen aus den 30-minütigen fMKG- Messungen, denen die bestimmten fetalen Herzfrequenzmuster kongruent zugeordnet worden waren.

Abb. 5 zeigt einen beispielhaften kompletten fMKG- Messdatensatz über 30 Minuten (nach Artefaktkorrektur), bei dem ein 10-minütiges Messintervall zur weiteren Berechnung ausgewählt wurde.

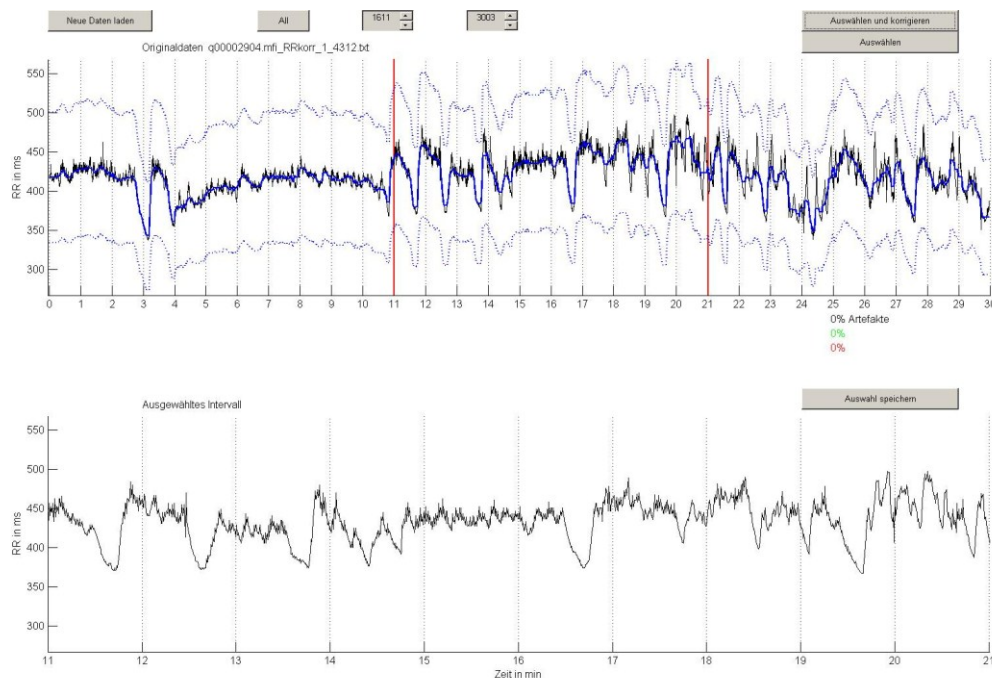


Abb. 5: Ansicht eines kompletten fMKG- Messsatzes (oben) sowie des manuell ausgewählten 10- Minuten-Messintervalls (unten) im MATLAB®- Programm (SSW 38+2):
FHR- Akzelerationen sind als Abfälle der NN- Intervall- Abfolge sichtbar. Der ausgewählte Abschnitt ist als fHRP II klassifiziert worden.

4.3.2 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Die Berechnung der fHRV- Parameter erfolgte aus den Zeitreihen der NN- Intervalle als Grundlage für die Analyse der fHRV mit einem speziellen MATLAB®- Programm des Biomagnetischen Zentrums der FSU Jena nach den Leitlinien für Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (Task Force 1996). Die 10- minütigen Messintervalle wurden in 2 Teilstücken von je 5 Minuten Länge berechnet, deren Mittelwert in der weiteren Auswertung Betrachtung fand.

Parameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität

mHR: mean heart rate (mittlere Herzfrequenz) [bpm]

Lineare Parameter der fHRV in der Zeitdomäne

Die Berechnung der Zeitbereichsindizes beruht auf der deskriptiven Statistik von Zeitreihen aus absoluten NN- Intervallen und sukzessiven NN- Intervalldifferenzen. Es werden die Streumaße als statistische Kenngrößen bestimmt (Esperer et al. 2003, Task Force 1996). Eine Übersicht über die berechneten fHRV- Parameter im Zeitbereich und deren Definitionen gibt Tab. 2.

Tab. 2: Übersicht über die linearen fHRV- Parameter im Zeitbereich

fHRV- Parameter	Erklärung	Physiologische Entsprechung
SDNN [ms]	standard deviation of all NN intervals (Standardabweichung aller NN- Intervalle)	- entspricht der Gesamtvariabilität - reflektiert sympathische und vagale (parasympathische) Herzfrequenzmodulationen für kurze Analyseintervalle (Task Force 1996)
RMSSD [ms]	square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN- Intervallen)	- entspricht der Kurzzeitvariabilität - repräsentiert die vagale Herzfrequenzmodulationen (Task Force 1996, van Leeuwen et al. 1999, Akselrod et al. 1981)
SDNN/ RMSSD	Quotient aus SDNN und RMSSD	- repräsentiert die sympathovagale Balance bei kurzen Analyseintervallen (David et al. 2007, Zhuravlev et al. 2002, Schneider et al. 2008 und 2009)

Lineare Parameter der fHRV in der Frequenzdomäne

Nach Karin et al. bietet die Powerspektral- Analyse eine geeignete Form zur Bewertung des fetalen Autonomen Nervensystems und dessen Reife (Karin et al. 1993).

Anhand der Fast Fourier- Transformation wird das Signal bei der HRV- Analyse diskret abgetastet und in eine Serie von Amplituden und Phasen, die den einzelnen HRV- Komponenten entsprechen, transformiert (Esperer et al. 2003). Die Amplituden bilden die Grundlage zum Schätzen der Spektraldichtefunktion. Die Frequenzgipfel stellen die nachfolgend in Tab. 3 dargestellten Spektralindizes der fHRV dar.

Für die Berechnung der linearen fHRV- Parameter im Frequenzbereich wurden die aufeinander folgenden Herzschlagintervalle linear interpoliert und danach mit einer Abtastrate von 200 Hz äquidistant abgetastet, um Herzschlagzeitreihen zu bilden.

Für die Auswertung wurden die in der Übersicht von Tab. 3 aufgelisteten Frequenzbereiche der etablierten fetalen Frequenzbänder nach David et al. (David et al. 2007) berücksichtigt.

Tab. 3: Ausgewählte etablierte fHRV- Spektralindizes und deren Interpretation

fHRV- Parameter [ms ²]	Frequenzbereich nach David et al. (2007)	Physiologische Interpretation
fHF (fetal high frequency)	0,4- 1,7 Hz	- vagale/ parasympathische Modulation (Akselrod et al. 1981, David et al. 2007)
fLF (fetal low frequency)	0,08- 0,2 Hz	- beiden Anteilen des ANS zuzuordnen (David et al. 2007, Akselrod et al. 1981) - sympathische und vagale Modulation (Task force 1996, Ohta et al. 1999)
fVLF (fetal very low frequency)	0,02- 0,08 Hz	- reflektiert sympathische Aktivität (Langzeitvariabilität, Akzelerationen) (David et al. 2007) - u.a. humoral vermittelte Oszillationen (Esperer et al. 2003, David et al. 2007)

Quotienten der linearen fHRV- Frequenzparameter:

Die in Tab. 4 dargestellten Quotienten der Frequenzparameter unterstützen die fHRV- Analyse und deren Interpretation.

Tab. 4: Übersicht über die Quotienten der Frequenzparameter

fHRV- Parameter	Physiologische Entsprechung
fLF/fHF	- repräsentiert sympathovagale Balance (Taskforce 1996, Esperer et al. 2003, David et al. 2007, Zhuravlev et al. 2002)
fVLF/fHF	- repräsentiert sympathovagale Balance (David et al. 2007, Zhuravlev et al. 2002)
fVLF/fLF	- repräsentiert sympathovagale Balance (David et al. 2007, Zhuravlev et al. 2002)

Komplexe Parameter der fHRV

Wird davon ausgegangen, dass das HRV- Signal aufgrund der Beeinflussung des ANS von internen und externen Faktoren kein einfaches lineares, sondern ein hochkomplexes System darstellt, so bedarf es komplexer Analysemethoden. Eine Möglichkeit dazu bieten nichtlineare- dynamische Verfahren, die es erlauben Komplexitätsänderungen in der NN- Intervallzeitreihendynamik zu erkennen (Esperer et al. 2003).

Die Kullback-Leibler Entropie (KLE) beschreibt die Vorhersagbarkeit komplexer Prozesse auf der Grundlage einer Permutationsentropie, die aus ordinalen Mustern der äquidistant abgetasteten Herzschlagzeitreihe berechnet wird (Frank et al. 2006).

Die KLE wurde in diesem Fall von 3 aufeinander folgenden Abtastpunkten der äquidistant abgetasteten Herzschlagzeitreihe berechnet.

Wie bei der o.g. traditionellen Analyse im Frequenzbereich wurden die aufeinander folgenden Herzschlagintervalle linear interpoliert und danach mit einer Abtastrate von 200 Hz äquidistant abgetastet, um Herzschlagzeitreihen zu bilden (Resampling).

Die zeitlichen Raster der Triples (3 Abtastwerte für die ordinalen Muster) für die KLE Berechnung wurden so gewählt, dass der Vorhersagbarkeit über ein typisches Herzschlagintervall an ungefilterten Signalen sowie über die Perioden ausgewählter Rhythmen (Frequenzbänder) untersucht werden konnte.

Die physiologische Interpretation der KLE- Parameter über die Frequenzbänder ist analog zu denen im linearen Zeit- und Frequenzbereich mit dem entscheidenden Unterschied, dass auch nichtlineare, komplexe Abhängigkeiten erfasst werden können.

Tab. 5: Übersicht über fHRV- Komplexitätsparameter

fHRV- Komplexitätsparameter	Interpretation
KLE_1res <i>Maß für nichtlineare Kurzzeitkorrelation</i>	Vorhersagbarkeit über 0.4 s (mittleres repräsentatives Herzschlagintervall, ungefilterte Herzschlagzeitreihe)
KLE_fHF <i>Maß für nichtlineare Kurzzeitkorrelation</i>	Vorhersagbarkeit der fHF Rhythmen (HF bandpassgefilterte Herzschlagzeitreihe)
KLE_fLF <i>Maß für nichtlineare Langzeitkorrelation</i>	Vorhersagbarkeit der fLF Rhythmen (LF bandpassgefilterte Herzschlagzeitreihe)
KLE_fVLF <i>Maß für nichtlineare Langzeitkorrelation</i>	Vorhersagbarkeit der fVLF Rhythmen (VLF bandpassgefilterte Herzschlagzeitreihe)

Die KLE ist ein Maß für Vorhersagbarkeit bzw. Regelmäßigkeit und verhält sich folglich invers zu Komplexität bzw. Unregelmäßigkeit/ Zufälligkeit.

Ein Abfall von KLE kann als Ausdruck einer steigenden Komplexität gedeutet werden, wobei die Regelmäßigkeit und damit die Vorhersagbarkeit jedes folgenden Herzschlages abnimmt.

Hinsichtlich der Herzschlagfolgen weist dies auf die Komplexität der autonomen Regulation hin.

Vorteilhaft an den Komplexitätsmaßen ist ihre relativ hohe Robustheit gegenüber Ausreißer-Werten.

4.4 Statistische Analyse

Eine Übersicht über die angewandten statistischen Verfahren gibt Tab. 6.

Tab. 6: Übersicht über die statistischen Verfahren zur Untersuchung der Abhängigkeit der fHRV- Parameter von GA und fHRP

Untersuchungsansatz	Einflussgrößen	Statistisches Verfahren
fHRP- unabhängig	GA	Regressionsanalyse
fHRP- abhängig	GA	Regressionsanalyse
	GA und fHRP	Multiple Regression (Varianzanalyse)
	GA	Gruppenvergleiche zwischen benachbarten Gruppen: Mann- Whitney- U- Test
	GA und fHRP	Gruppenvergleiche zwischen fHRP I und II innerhalb einer Gruppe: Mann- Whitney- U- Test

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit der Statistik- Software SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) 15.0 und 17.0 für Windows.

4.4.1 FHRP- unabhängige Untersuchung der Entwicklung fetaler fHRV- Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Lineare Regressionsanalyse

Die Abhängigkeit der fHRV- Parameter vom GA wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht. Ziel der Regressionsanalyse ist es, eine funktionale Beziehung zwischen der Einflussgröße X und der Zielgröße Y zu ermitteln, die es ermöglicht, bei vorgegebenen oder beliebigen Werten von X die jeweils unbekannte, abhängige Größe für Y zu prognostizieren (Sachs und Hedderich 2009).

Dabei sollte die Abhängigkeit der fHRV- Parameter als Zielgröße Y (abhängige Variable) vom Schwangerschaftsalter als Einflussgröße X (unabhängige Variable) untersucht werden.

Bei der einfachen linearen Regression wird einer Punktwolke eine Regressionsgleichung angepasst, die einer Geraden vorausgesetzt wird: $Y = c + bX + e$. Dabei beschreibt c einen konstanten Grundmittelwert (der Schnittpunkt der angepassten Gerade mit der y -Achse), b den Grad der Steigung (Richtungskonstante/ Regressionskoeffizient) und e die Abweichung des Messwertes von der Geraden.

Bei der Bestimmung der Regressionsgeraden war es das Ziel, dass die Gerade eine möglichst gute Anpassung an sämtliche Y -Werte darstellen soll. Die Summe der vertikalen Abstandsquadrate zwischen Wert und Gerade sollte so klein wie möglich gehalten werden (Methode der kleinsten Quadrate) (Sachs und Hedderich 2009).

Für die Berechnung wurde eine Normalverteilung der Werte als Voraussetzung angenommen. Diese Voraussetzung wurde durch Logarithmierung exponentiell verteilter fHRV-Parameter approximativ erfüllt.

Der Zusammenhang zwischen fHRV-Parameter und GA wurde durch Kalkulation des Korrelationskoeffizienten R der Variablen (nach Pearson), der ein Maß der Stärke und Richtung des linearen Zusammenhanges zwischen X und Y ist, bestimmt. Je angepasster sich die Punktwolke der Werte zur Geraden verhält, desto größer ist der lineare Zusammenhang zwischen den Variablen. Dies wird durch den Wert des Korrelationskoeffizienten R bis zu $+1$ oder -1 bei großem linearen Zusammenhang widerspiegelt.

Durch dessen Quadrierung wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 der linearen Regressionsgeraden ermittelt. Je näher R^2 bei 1 liegt, desto besser lässt sich die Abhängigkeit zwischen fHRV-Parameter und GA durch eine Gerade beschreiben.

Auf signifikant von null verschiedene Regressionskoeffizienten wurde zweiseitig für $\alpha = 0.5$ getestet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ für zweiseitigen Test festgelegt. Ein Trend wurde für $p < 0,1$ bestimmt. Unter den Abbildungen werden im Folgenden nur für signifikante und trendartige Anstiege die Korrelationskoeffizienten bzw. die Bestimmtheitsmaße angegeben.

4.4.2 FHRP- abhängige Untersuchung der Entwicklung fetaler fHRV- Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Lineare Regressionsanalyse

Die Abhängigkeit der fHRV-Parameter vom GA innerhalb der ausgewählten fHRP wurde wie oben beschrieben durch lineare Regression untersucht.

Multiple Regressionsanalyse (Varianzanalyse)

Sodann erfolgte eine multiple Regressionsanalyse, die durch mehrere Einflussgrößen gekennzeichnet ist (Sachs und Hedderich 2009).

Hierdurch wird die Varianz einer Variablen (fHRV) durch ein bivariates Regressionsmodell aus GA und fHRP erklärt.

Damit können Wechselwirkungen zwischen den Faktoren und die Effekte einzelner Faktoren auf die abhängige Variable untersucht werden.

In diesem Fall sollte die Abhängigkeit der fHRV- Parameter als Zielgröße Y (abhängige Variable) vom fetalen Herzfrequenzmuster (fHRP I und II) Z als Einflussgröße und vom Schwangerschaftsalter X als Kovariate sowie insbesondere von deren Interaktion in der Beeinflussung untersucht werden. Das zugrunde liegende Modell lässt sich wie folgt darstellen:

$$Y = a + bX + cZ + d(X \times Z).$$

4.4.3 FHRP- abhängige Untersuchung der Entwicklung fetaler fHRV- Parameter unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

Im Teil der Auswertung, der sich an nach Schwangerschaftsalter definierten Gruppen orientiert, wurden die fHRV- Parameter- Ergebnisse in Boxplots dargestellt.

Mann-Whitney- U- Test

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs in den nach Gestationsalter definierten Gruppen wurde als nicht- parametrisches Testverfahren der Mann-Whitney- U- Test gewählt.

Damit wurde jeweils der statistische Vergleich zweier unabhängiger Stichproben angestellt.

Diese wurden sowohl jeweils für die einzelnen Gruppen nach Gestationsalter (für fHRP I und II getrennt voneinander) als auch für die Ergebnisse innerhalb der gruppierten Schwangerschaftsalter ruhiger und aktiver fHRP zueinander angenommen.

Der U- Test, ein Rangsummentest, ist empfindlich gegenüber Median- und zum Teil robust gegenüber Streuungsunterschieden (Sachs und Hedderich 2009).

Zur Anwendung des Testverfahrens kann eine stetige Verteilung der fHRV- Parameter- Werte angenommen werden.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ für zweiseitigen Test festgelegt. Ein Trend wurde für $p < 0,1$ bestimmt.

5 Ergebnisse

5.1 Studiengruppe

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz entstammt einem Datenpool aus ursprünglich 143 fMKG- Messungen über eine Messzeit von 30 Minuten.

Die Messungen waren im Zeitraum von Juni 2004 bis Oktober 2008 im Biomagnetischen Zentrum des Klinikums der FSU Jena durchgeführt worden.

Sie konnten nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie in die Auswertung einbezogen werden.

60 fMKG- Messdatensätze mussten aufgrund von Mehrfachmessungen der jeweils selben Probandinnen aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen werden.

83 fMKG- Messdatensätze konnten mittels manueller Auswahl in die Auswertung dieser Querschnittsstudie eingehen.

Aufgrund von Softwareproblemen mussten während des Auswerteprozesses weitere 10 Messsätze aus dem Datensatz ausgeschlossen werden.

Der endgültige Datensatz für die Betrachtung in dieser Arbeit umfasst 73 fMKG- Messungen (n=73).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Frauen zwischen der vollendeten 22. und der 40. SSW. Abb. 6 zeigt die Gesamtverteilung in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

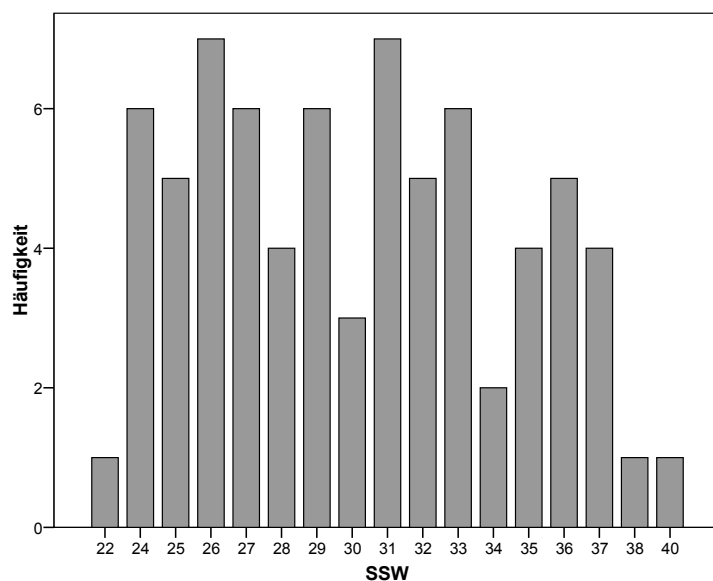


Abb. 6: Gesamtverteilung (n= 73) über das Gestationsalter

Es handelte sich um ein repräsentatives Kollektiv normaler schwangerer Frauen.

Das mittlere Alter der Probandinnen eingeschlossener fMKG- Messungen betrug 28,47 Jahre.

Die jüngste Teilnehmerin war 19 Jahre alt, die älteste 42.

Bei 54/ 73 Feten konnte die genaue Kindslage unmittelbar vor der fMKG- Messung festgestellt werden:

23 befanden sich in I. Schädellage, 22 in II. Schädellage, 6 in I. Beckenendlage, ein Fet in II. Beckenendlage sowie 2 Feten in Querlage.

Das perinatale Outcome ist in 53/ 73 Fällen bekannt:

Das Schwangerschaftsalter zum Entbindungszeitpunkt lag zwischen der 32+ 4 und der 41+5 SSW.

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen konnten jedoch bei allen teilnehmenden Probandinnen ausschließlich normale Schwangerschaftsverläufe festgestellt werden. Dies gilt auch für jene, deren Kinder im Folgenden als Frühgeborene zur Welt kamen. Zum Messzeitpunkt war bei keiner der fMKG- Untersuchungen eine Frühgeburt absehbar.

Das Geburtsgewicht lag zwischen 1460 und 4700 Gramm; der Mittelwert betrug 3430 Gramm.

22 der Kinder waren männlichen Geschlechts, 31 weiblich.

36 der gemessenen Kinder kamen spontan zur Welt, in 11 Fällen wurde eine Sectio caesarea durchgeführt, 6 mal wurde die Geburt mit Forceps oder Vakuumextraktion beendet.

Die Lage der Kinder bei der Geburt konnte in 44/ 73 Fällen erhoben werden:

42 Kinder kamen aus Schädellage, 2 aus Beckenendlage zur Welt.

5.2 Verteilung der Datensätze nach fHRP und GA

Nach visueller Klassifizierung der fetalen Herzfrequenzmuster (fHRP) war in 60 Fällen eine totale Übereinstimmung zwischen den Observern aufgetreten. Im Fall von 13 Messätzen wurde die mehrheitliche Meinung von 2 der 3 Observer berücksichtigt.

Die Gesamtanzahl innerhalb des Datensatzes für fHRP I betrug 29; die für fHRP II 43.

Da bezogen auf den gesamten Datensatz nur ein einziges Mal fHRP III visuell klassifiziert wurde, wurde dieser Messsatz aufgrund seiner absoluten Seltenheit innerhalb der Studiengruppe ausgeschlossen.

Über die Gruppen nach Gestationsalter ergibt sich nach visueller Klassifizierung der fetalen Herzfrequenzmuster folgende Verteilung wie in Abb. 7 dargestellt:

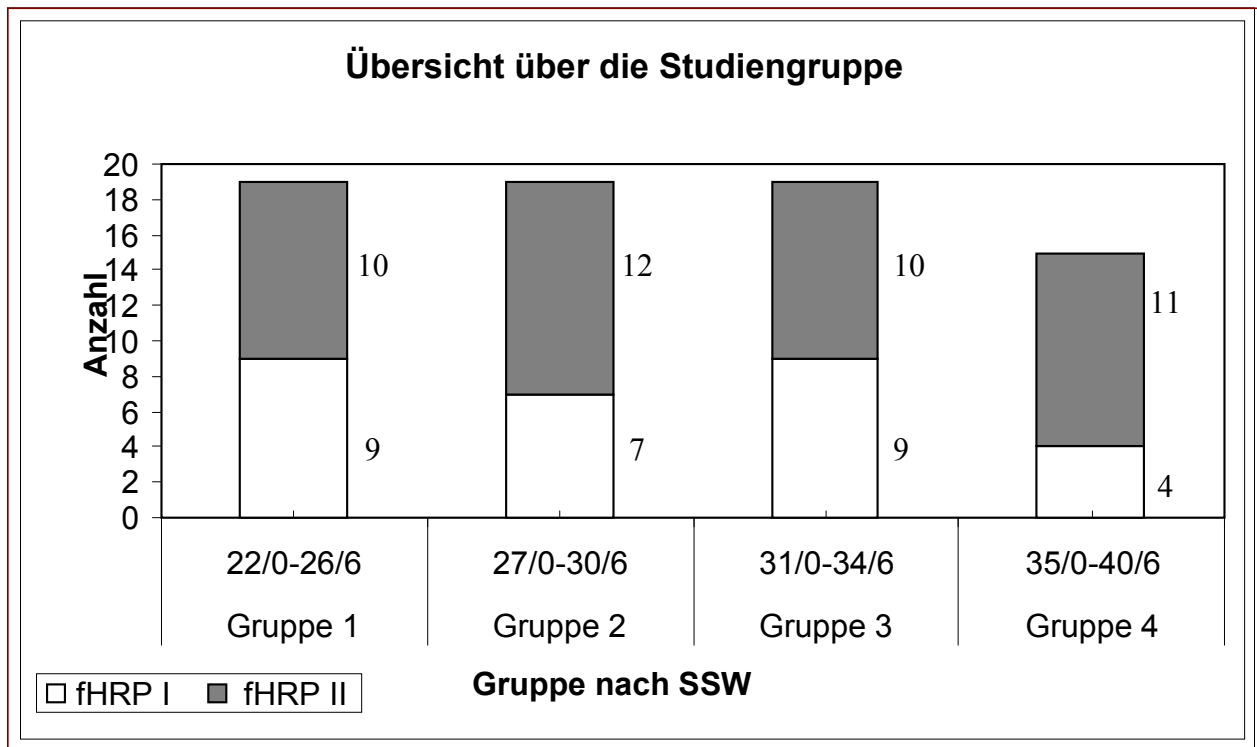


Abb. 7: Zusammenfassung der Ergebnisse nach visueller Klassifizierung der fetalen Herzfrequenzmuster in den definierten Gruppen nach Gestationsalter

5.3 Fetale Herzfrequenzvariabilitäts- Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Alle wesentlichen fHRV- Parameter- Ergebnisse im Überblick sowie in Anlehnung an die angewandten statistischen Verfahren (vgl. 4.4) zeigt Tab. 7.

Tab. 7: Überblick über die in Abhängigkeit vom GA veränderten fHRV- Parameter

Untersuchungsansatz	Linearer Zeitbereich	Linearer Frequenzbereich	Komplexitätsbereich
fHRP- unabhängig			
	SDNN ↑ RMSSD ↑ mHR ↓	fLF ↑ fVLF ↑ fHF ↑ fLF/fHF ↑	KLE_1res ↑ KLE_fHF ↑ KLE_fLF ↓
fHRP- abhängig			
1. f(GA)	SDNN ↑ (fHRP I und II) RMSSD ↑ (fHRP II)	fLF ↑ (fHRP II) fVLF ↑ (fHRP II) fLF/fHF ↑ (fHRP II)	KLE_1res ↑ (fHRP II) KLE_fHF ↑ (fHRP II) KLE_fLF ↓ (fHRP I und II) KLE_fVLF ↑ (fHRP I)
2. f(GA und fHRP) -Varianz-	SDNN	fVLF	KLE_fVLF
3. f(GA)	SDNN ↑ (fHRP II Gr. 1-2) mHR ↓ (fHRP I Gr. 1-2) (fHRP II Gr. 2-3)	fVLF ↑ (fHRP II Gr. 1-2)	KLE_1res ↑ (fHRP II Gr. 2-3)
4. f(GA und fHRP) -Varianz-	SDNN RMSSD	fHF fLF fVLF	KLE-1res (Gr. 1, 3) KLE_fHF (Gr. 3) KLE_fLF (Gr. 1, 4)

Legende: ↑ signifikanter bis trendartiger Anstieg; ↓ signifikanter bis trendartiger Abfall;
bei Varianzanalysen angegeben: fHRV- Parameter mit signifikanten bis trendartigen Unterschieden zwischen fHRP I und II

5.3.1 Lineare fHRV- Parameter der Zeitdomäne

FHRP- unabhängige Regressionsanalyse

Die berechneten linearen fHRV- Parameter der Zeitdomäne SDNN und RMSSD zeigen mit zunehmendem Gestationsalter einen signifikanten Anstieg (Abb. 10 und 12).

Ebenfalls ansteigend zeigt sich die SDNN/RMSSD jedoch ohne statistisch signifikant zu werden (Abb. 14).

Die mittlere Herzfrequenz (mHR) nimmt hingegen mit zunehmendem GA signifikant ab (Abb. 8).

Die detaillierten Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind unterhalb der Graphiken (Abb. 8, 10, 12 und 14) vermerkt.

FHRP- abhängige Regressionsanalyse

Die fHRV- Parameter- Werte, die gezielt nach FHRP I und fHRP II getrennt berechnet wurden, bilden bei visueller Betrachtung charakteristische Gruppen in den Streudiagrammen der Parameter SDNN und RMSSD (Abb. 11 und 13).

Dagegen diskriminieren sich die untersuchten fetalen Herzfrequenzmuster in den Auftragungen der mittleren Herzfrequenz sowie der Ratio aus SDNN und RMSSD lediglich tendenziell, keinesfalls aber signifikant voneinander (Abb. 9 und 15).

Die mHR nimmt mit steigendem Gestationsalter wenn auch nicht signifikant, so doch entgegen allen anderen linearen fHRV- Parametern der Zeitdomäne in beiden fHRP einen abfallenden Verlauf.

SDNN und RMSSD zeigen höhere Werte für fHRP II als fHRP I. Signifikant erfährt die SDNN für fHRP II einen Anstieg mit zunehmendem Gestationsalter, während ein Anstieg in fHRP I einen statistischen Trend darstellt. Dadurch kommt es zu einem sichtlichen Auseinanderdriften der SDNN zwischen fHRP I und II mit steigendem Gestationsalter (Abb. 11). Ein signifikanter Wert der Abhängigkeit des Parameters vom fetalen Herzfrequenzmuster in gleichzeitiger Wechselwirkung mit der SSW unterstreicht diese Erscheinung (vgl. Tab. 9).

Die RMSSD beschreibt eine ähnliche, wenngleich abgeschwächte und nicht signifikante Erscheinung durch einen statisch trendartigen Anstieg in fHRP II ggü. einem nicht signifikant moderaten Verlauf in fHRP I (Abb. 13).

Die genauen Ergebnisse der linearen und multiplen Regressionsanalyse sind für die einzelnen linearen fHRV- Parameter der Zeitdomäne in Tab. 8 und 9 dargestellt.

mHR

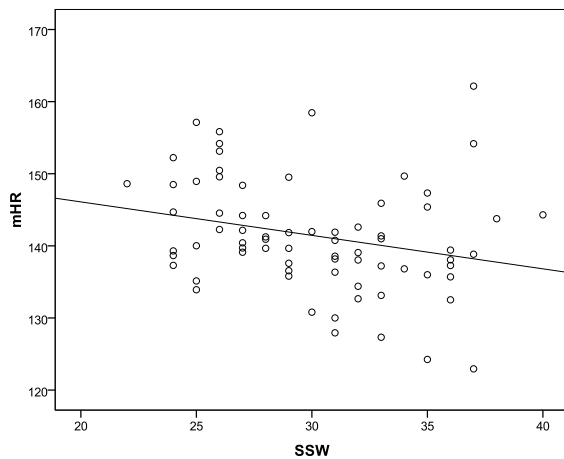


Abb. 8: Regression der fHRP- unabhängigen mHR über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,027$; $R=-0,259$; $R^2=0,067$

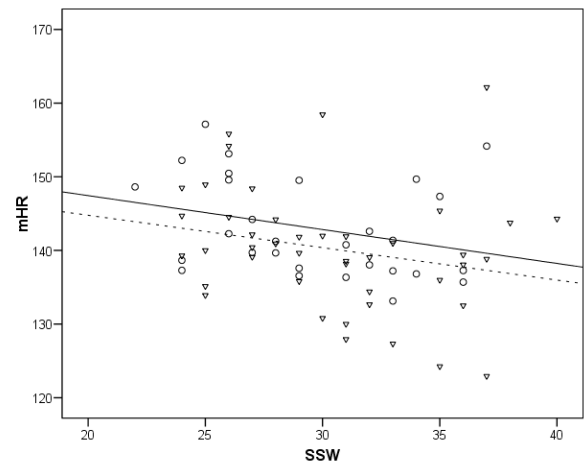


Abb. 9: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen mHR vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,122$
 fHRP II (∇ - - -) $p=0,132$

SDNN

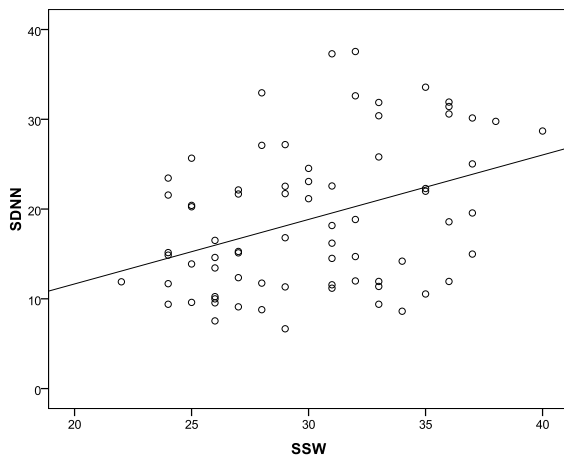


Abb. 10: Regression der fHRP- unabhängigen SDNN über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,001$; $R=0,381$; $R^2=0,145$

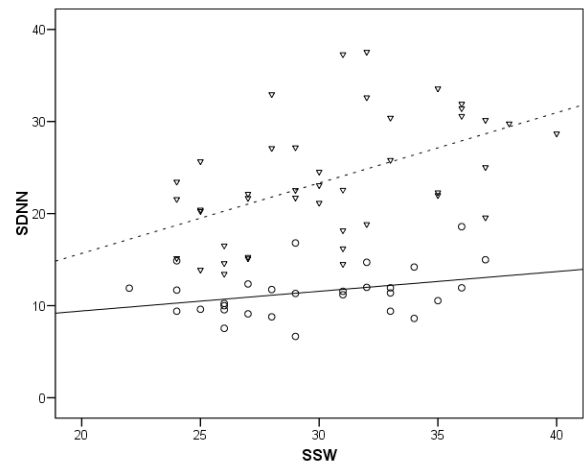


Abb. 11: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen SDNN vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,075$; $R=0,336$; $R^2=0,113$
 fHRP II (∇ - - -) $p<0,001$; $R=0,515$; $R^2=0,265$

RMSSD

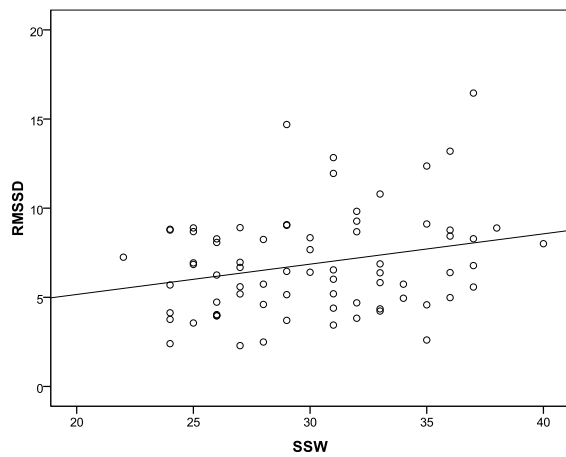


Abb. 12: Regression der fHRP- unabhängigen RMSSD über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,030$; $R=0,254$; $R^2=0,065$

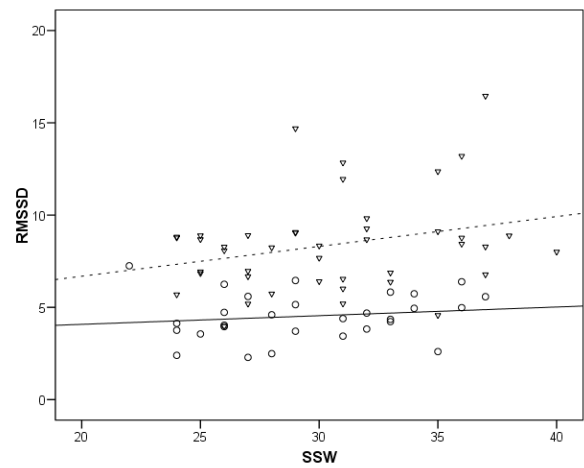


Abb. 13: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen RMSSD vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,423$
 fHRP II (∇ - - -) $p=0,074$; $R=0,276$; $R^2=0,076$

SDNN/RMSSD

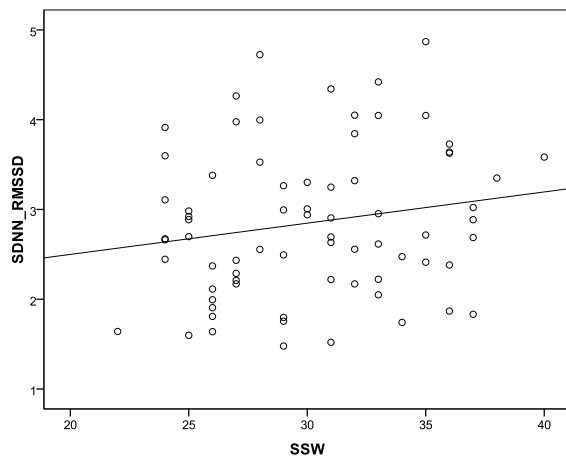


Abb. 14: Regression der fHRP- unabhängigen SDNN/RMSSD über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,127$

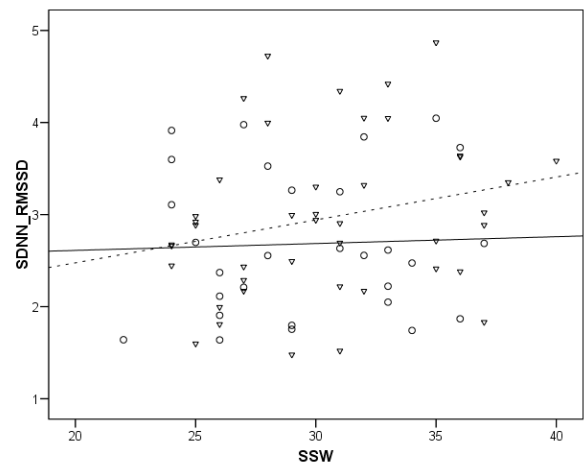


Abb. 15: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen SDNN/ RMSSD vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,836$
 fHRP II (∇ - - -) $p=0,124$

Tab. 8: Übersicht über die Ergebnisse der linearen Regressions- bzw. Korrelationsanalyse (Signifikanzen, Korrelationskoeffizienten, Bestimmtheitsmaße) für die zeitbezogenen linearen fHRV- Parameter in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster

	fHRP I			fHRP II		
fHRV- Parameter	R	R ²	Signifikanz	R	R ²	Signifikanz
mHR	-0,293	0,086	0,122	-0,232	0,054	0,132
SDNN	0,336	0,113	0,075	0,515	0,265	<0,001
RMSSD	0,155	0,024	0,423	0,276	0,076	0,074
SDNN/RMSSD	0,044	0,002	0,836	0,239	0,057	0,124

Legende: fett- unterstrichen: $p < 0,001$; fett- kursiv: $p < 0,1$

Tab. 9: Übersicht über die Ergebnisse (Signifikanzen) aus Varianzanalyse/ multifaktorieller Regression für die linearen fHRV- Parameter der Zeitdomäne in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster

fHRV- Parameter	fHRP	SSW	fHRP* SSW
mHR	0,813	0,040	0,962
SDNN	0,560	0,001	0,044
RMSSD	0,931	0,088	0,344
SDNN/RMSSD	0,521	0,255	0,409

Legende: fett: $p < 0,05$; fett- kursiv: $p < 0,1$

fHRP- abhängige Untersuchung unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

Die mHR verzeichnet insgesamt eine scheinbar abfallende Tendenz zwischen den Gruppen 1- 2 sowie 2- 3. Signifikant sind dabei allerdings lediglich die Abstiege in fHRP I zwischen 1. und 2. sowie in fHRPII zwischen 2. und 3. Gruppe.

Schließlich zeigt sich hierbei zwischen den Gruppen 3- 4 für beide fHRP eine dezent ansteigende, jedoch keinesfalls signifikante Tendenz (Abb. 16).

Die berechneten linearen fHRV- Parameter der Zeitdomäne SDNN und die Ratio aus SDNN und RMSSD zeigen mit zunehmendem Gestationsalter im fHRP II zwischen allen Gruppen augenscheinlich steigende Tendenzen (Abb. 17 und 19). Jedoch verzeichnet allein die SDNN zwischen den Gruppen 1 und 2 dabei einen signifikanten Wert.

In fHRP I verhalten sich die Werte der linearen fHRV- Parameter im Zeitbereich ähnlich, jedoch ohne signifikant zu werden.

Bei der RMSSD kann in fHRP II schließlich zu Gruppe 3 und 4 hin ein leichter, wenn auch nicht signifikanter Anstieg wahrgenommen werden. Bis dahin verhalten sich die Werte wie die in fHRP I nahezu stetig (Abb. 18).

Die Werte von fHRP I gegenüber fHRP II unterscheiden sich hochsignifikant und signifikant für die fHRV- Parametern SDNN und RMSSD; bei den fHRV- Parametern mHR und SDNN/RMSSD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten unterschieden nach fetalem Herzfrequenzmuster innerhalb der definierten Gruppen.

Die detaillierten Ergebnisse des Mann- Whitney- U- Testes zwischen den Werten getrennt nach fetalem Herzfrequenzmuster fHRPI und fHRPII innerhalb einer Gruppe zeigt Tab. 11.

Die detaillierten Ergebnisse für alle linearen Zeitparameter nach Mann- Whitney- U- Test für fHRP I getrennt von fHRP II und zwischen den definierten Gruppen nach Schwangerschaftsalter zeigt Tab. 10.

mHR

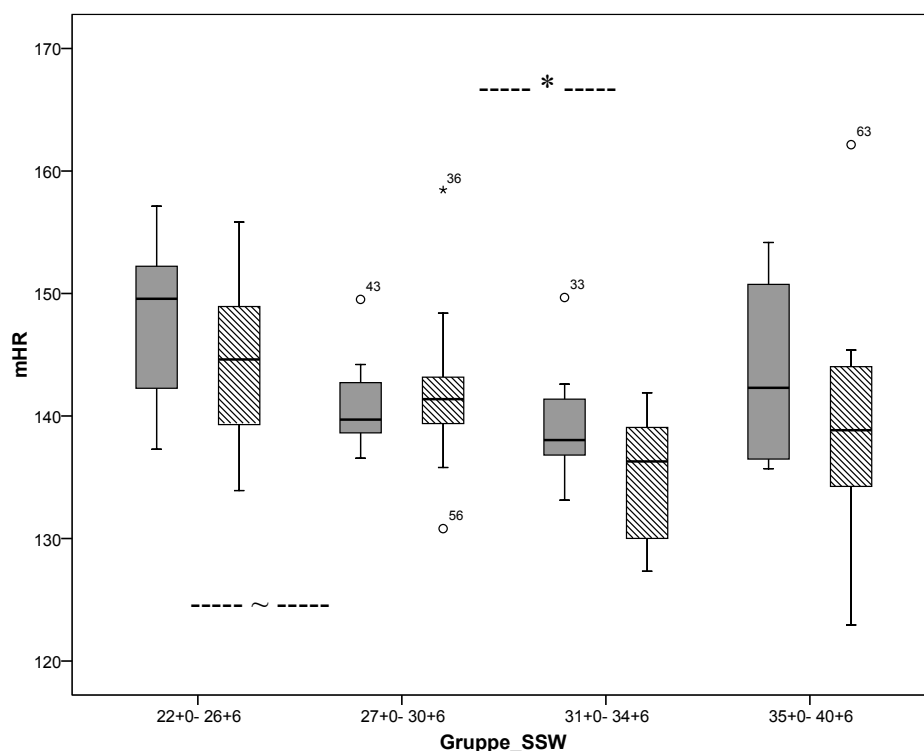


Abb. 16: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen mHR vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert) (* $p < 0,05$; ~ $p < 0,1$)

SDNN

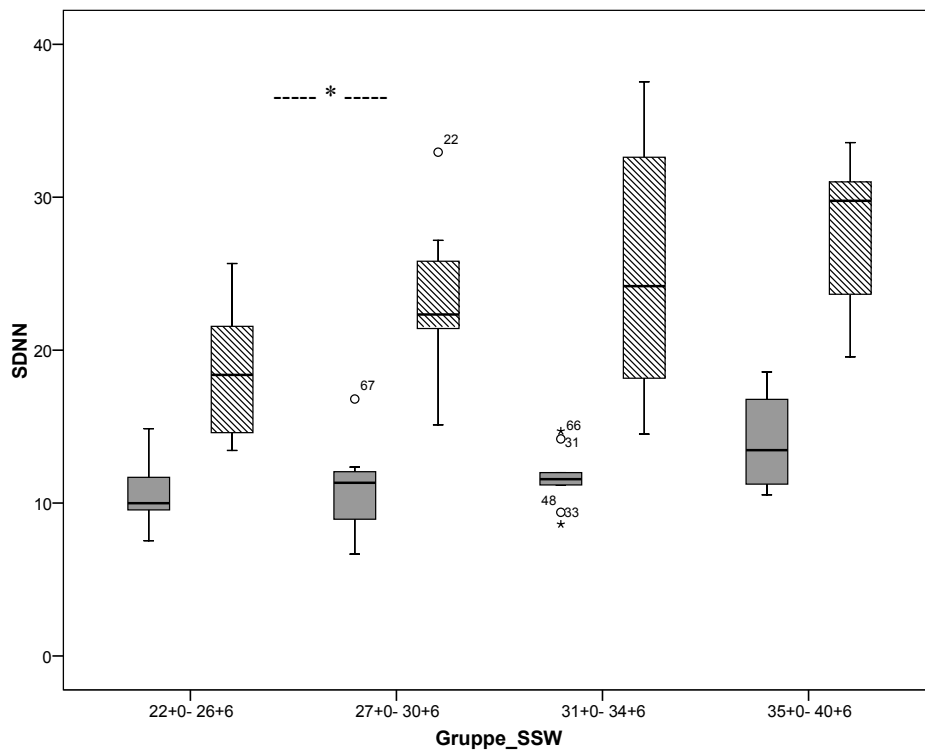


Abb. 17: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen SDNN vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert) (* $p < 0,05$; ~ $p < 0,1$)

RMSSD

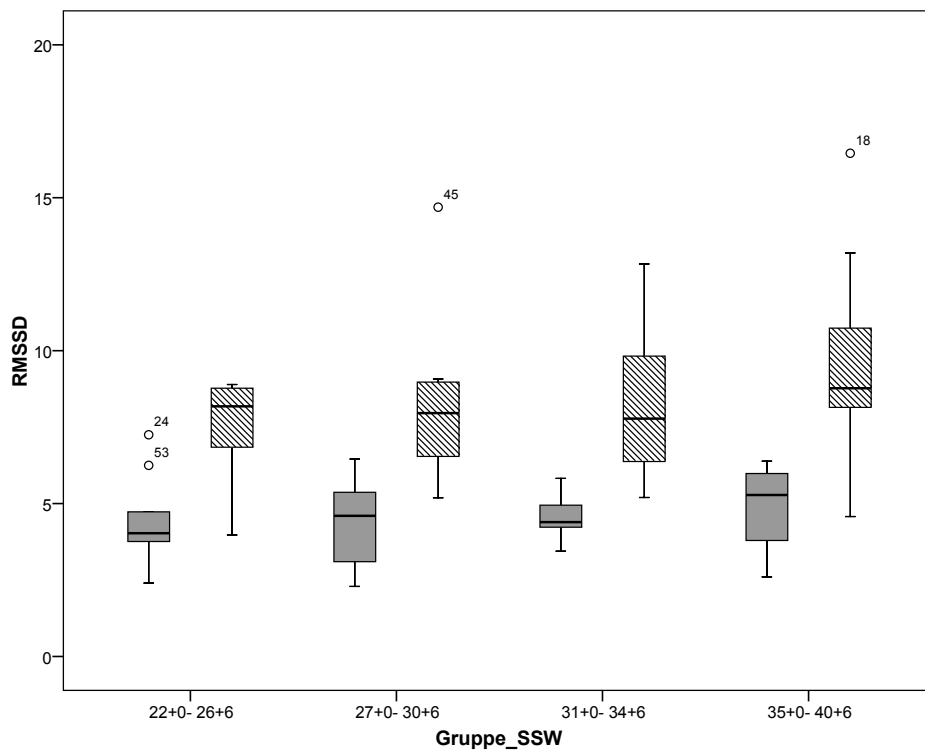


Abb. 18: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen RMSSD vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

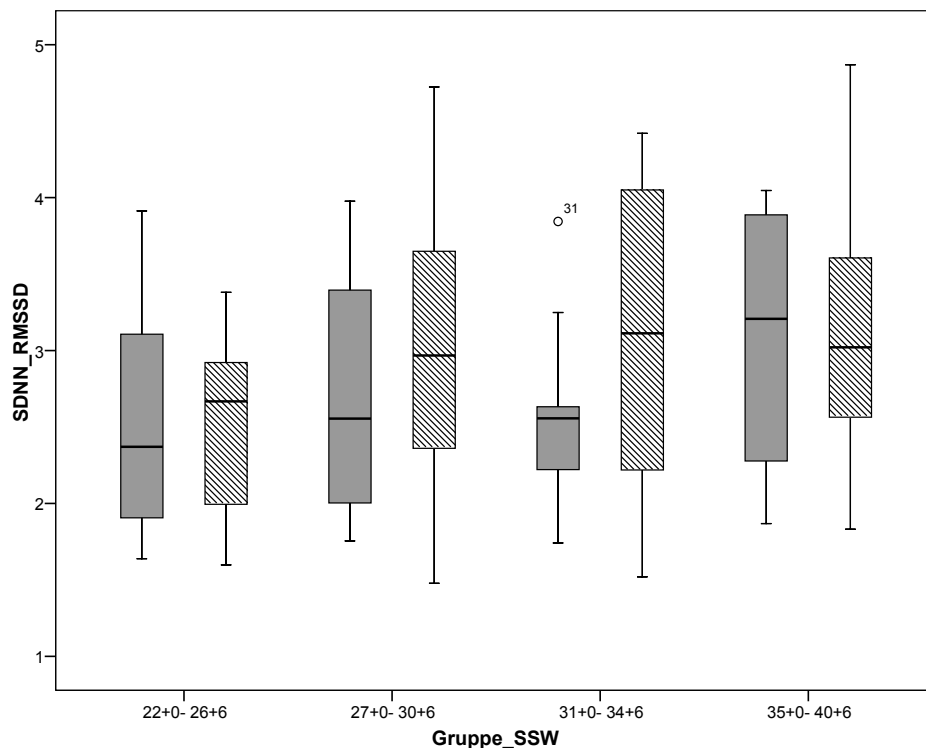


Abb. 19: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen SDNN/RMSSD vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

Tab.10: Übersicht über die Gruppenunterschiede (Signifikanzen) nach Mann- Whitney- U- Test für die zeitbezogenen linearen fHRV- Parameter in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

	<u>Gr. I- II</u>		<u>Gr. II- III</u>		<u>Gr. III- IV</u>	
<i>fHRV- Parameter</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>
mHR	0,071	0,418	0,536	0,009	0,604	0,387
SDNN	1,000	0,030	0,606	0,628	0,330	0,557
RMSSD	1,000	0,722	0,837	0,821	0,503	0,468
SDNN/RMSSD	0,681	0,254	0,918	0,771	0,330	0,973

Legende: fett: (*) $p < 0,05$; fett- kursiv: (~) $p < 0,1$

Tab. 11: Übersicht über die Signifikanzen nach Mann- Whitney- U- Test innerhalb der nach Gestationsalter definierten Gruppen zwischen den linearen Zeitparameter- Ergebnissen für fHRP I ggü. II

HRV- Parameter	I 22/0- 26/6	II 27/0- 30/6	III 31/0- 34/6	IV 35/0- 40/6
mHR	0,356	0,837	0,211	0,571
SDNN	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
RMSSD	0,002	<0,001	<0,001	0,010
SDNN/RMSSD	1,000	0,592	0,182	0,851

Legende: fett- unterstrichen: $p < 0,001$; fett: $p < 0,05$

5.3.2 Lineare fHRV- Parameter der Frequenzdomäne

FHRP- unabhängige Regressionsanalyse

Die berechneten linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne fHF, fLF und fVLF sowie die aus ihnen resultierenden Quotienten zeigen mit Ausnahme der fVLF/fLF mit zunehmendem Gestationsalter tendenzielle Anstiege (Abb. 20, 22, 24, 26 und 30). Signifikante Werte verzeichnen dabei die fHRV- Parameter fLF, fVLF; die fHF und fLF/fHF jeweils einen Trend.

Der Quotient aus fVLF und fLF nahm mit zunehmendem GA augenscheinlich einen Abstieg, ohne dabei signifikant zu werden (Abb. 28).

Die detaillierten Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind unterhalb der Graphiken (Abb. 20, 22, 24, 26, 28 und 30) vermerkt.

FHRP- abhängige Regressionsanalyse

Die fHRV- Parameter- Werte von fHF, fLF sowie fVLF, die gezielt zwischen FHRP I und fHRP II unterscheiden, bilden charakteristische Gruppen in den Streudiagrammen (Abb. 21, 23 und 25).

Während fHRP II bei allen drei Parametern mit offensichtlich höheren Werten vergesellschaftet ist, erfahren insbesondere fLF und fVLF dabei einen steilen signifikanten bzw. hochsignifikanten Anstieg, der gleichsam eine Divergenz zwischen den Verläufen der nach fHRP- unterscheidenden Regressionsgeraden eröffnet. Der signifikante Wert über die Abhängigkeit des Frequenz- Parameters fVLF vom fetalen Herzfrequenzmuster in gleichzeitiger Wechselwirkung mit der SSW unterstreicht diese Erscheinung.

Was die Quotienten aus den Frequenzparametern anbelangt, so tritt nur bei fLF/fHF in fHRP II ein trendartig signifikant ansteigendes Ergebnis auf (Abb. 27). Visuell ergibt sich für fLF/fHF und fVLF/fHF ein Bild der auseinanderdriftenden Regressionsgeraden von fHRP I und II mit zunehmendem GA bedingt durch einen augenscheinlichen Anstieg der Parameter- Werte in fHRP II während diese in fHRP I absinken (Abb. 27 und 31).

Für fVLF/fLF ergibt sich ohne signifikante Verifizierung ein minimaler Abfall der Werte in beiden Herzfrequenzmustern, wobei jene von fHRP II minimal über denen von fHRP I angesiedelt sind (Abb. 29).

Die genauen Ergebnisse der linearen und multiplen Regressionsanalyse für die einzelnen linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne sind in Tab. 12 und 13 dargestellt.

fHF

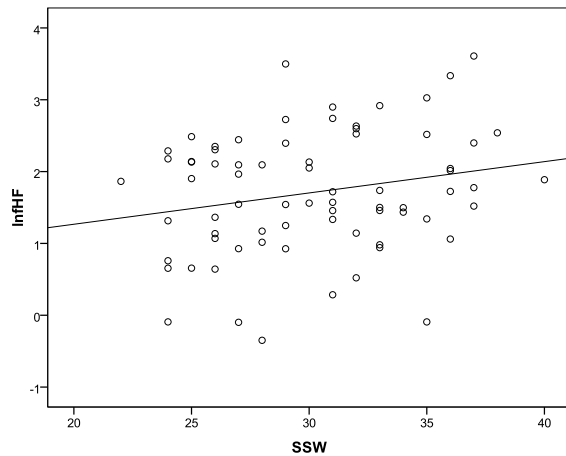


Abb. 20: Regression der fHRP- unabhängigen fHF über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,060$; $R=0,221$; $R^2=0,049$

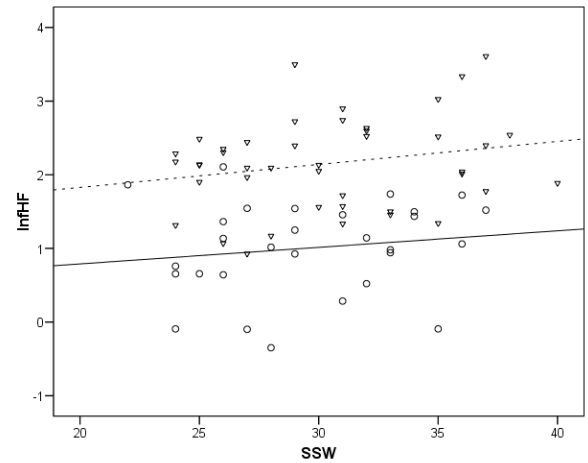


Abb. 21: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fHF vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,441$
 fHRP II (∇ ----) $p=0,154$

fLF

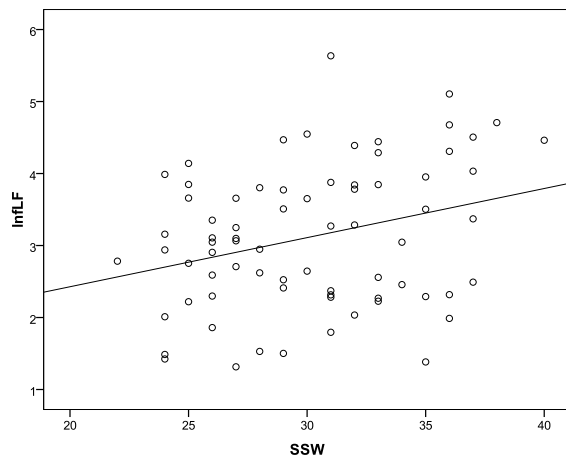


Abb. 22: Regression der fHRP- unabhängigen fLF über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,011$; $R=0,298$; $R^2=0,089$

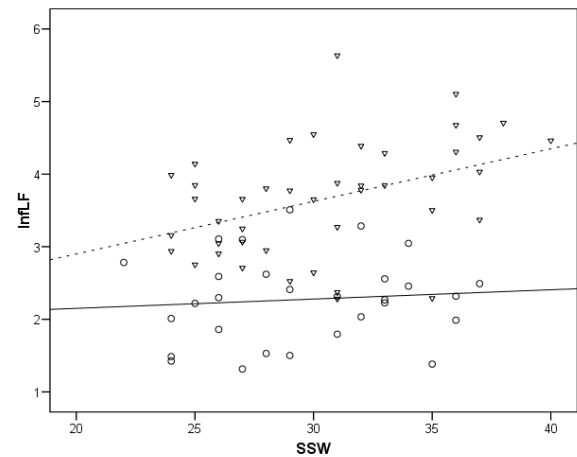


Abb. 23: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fLF vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,641$
 fHRP II (∇ ----) $p=0,006$; $R=0,410$; $R^2=0,168$

fVLF

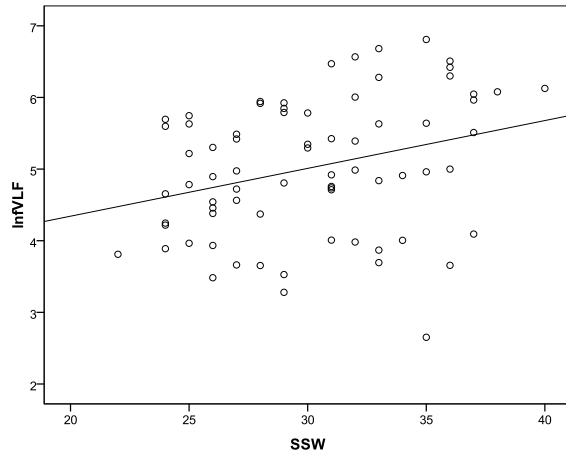


Abb. 24: Regression der fHRP- unabhängigen fVLF über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p = 0,009$; $R = 0,302$; $R^2 = 0,091$

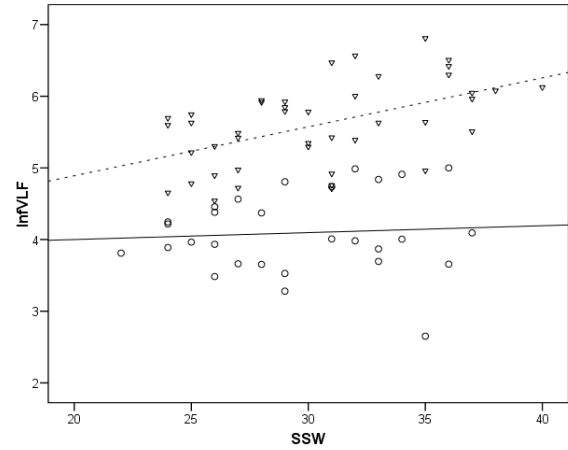


Abb. 25: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fVLF vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p = 0,707$
 fHRP II (∇ - - -) $p = <0,001$; $R = 0,518$;
 $R^2 = 0,268$

fLF/fHF

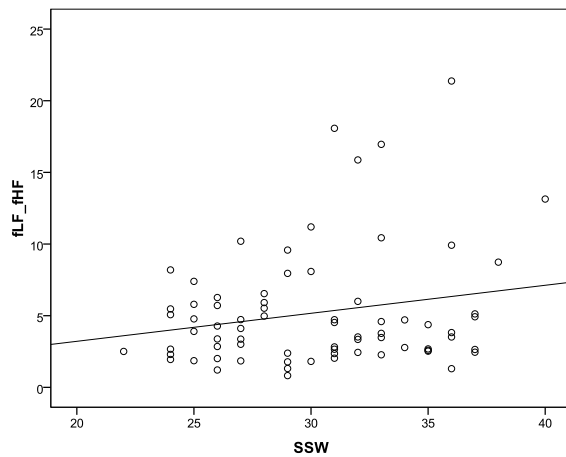


Abb. 26: Regression der fHRP- unabhängigen fLF/fHF über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p = 0,080$; $R = 0,206$; $R^2 = 0,043$

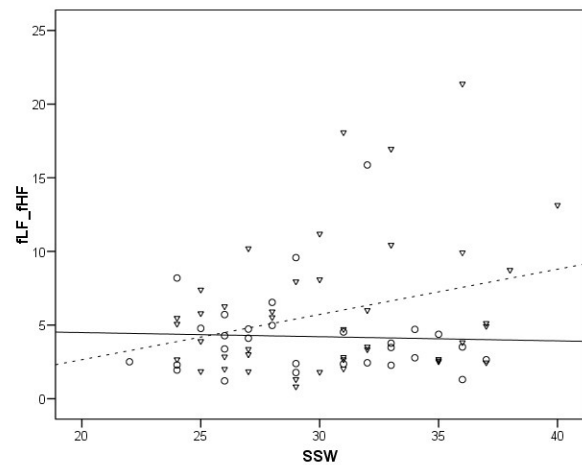


Abb. 27: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fLF/fHF vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p = 0,836$
 fHRP II (∇ - - -) $p = 0,058$; $R = 0,292$; $R^2 = 0,085$

$fVLF/fLF$

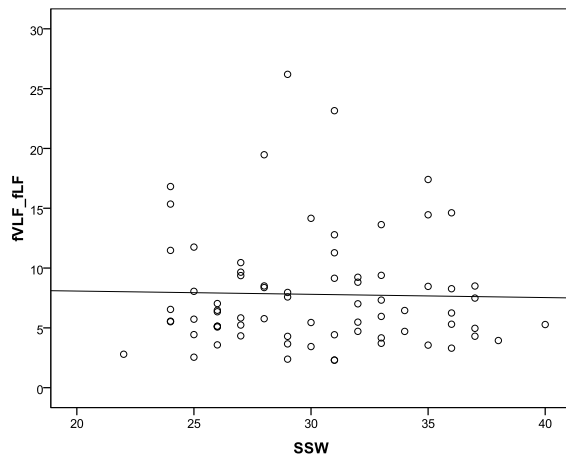


Abb. 28: Regression der fHRP- unabhängigen $fVLF/fLF$ über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,837$

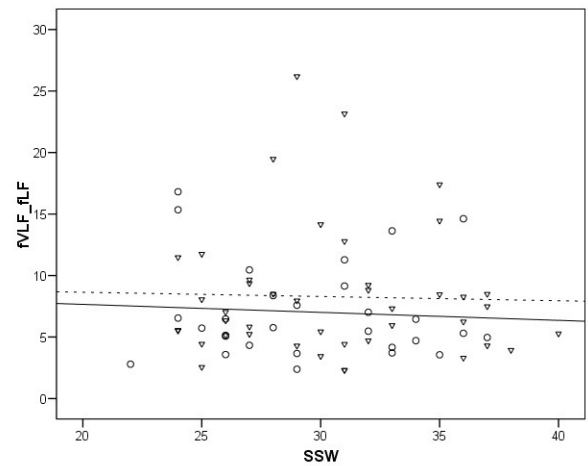


Abb. 29: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen $fVLF/fLF$ vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,718$
 fHRP II (∇ - - -) $p=0,85$

$fVLF/fHF$

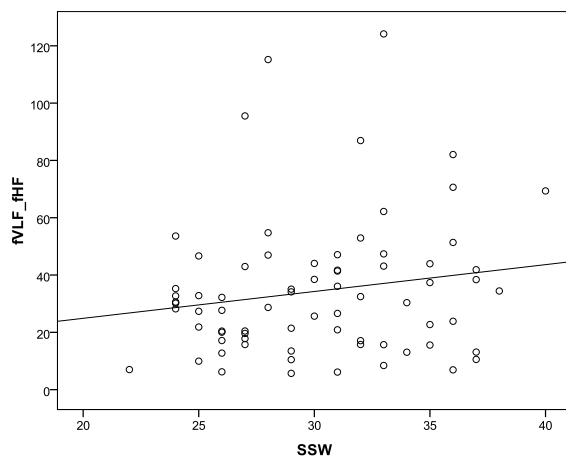


Abb. 30: Regression der fHRP- unabhängigen $fVLF/fHF$ über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,154$

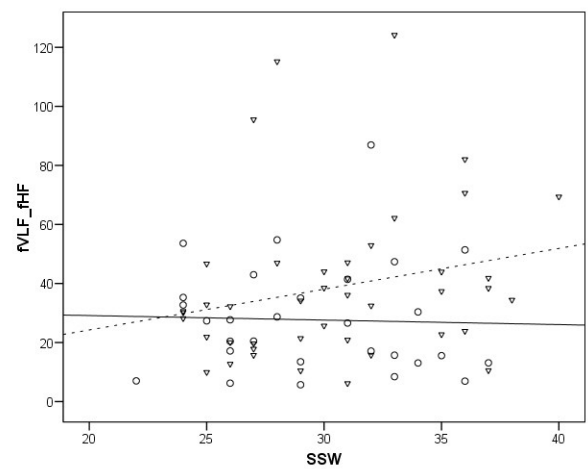


Abb. 31: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen $fVLF/fHF$ vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,859$
 fHRP II (∇ - - -) $p=0,137$

Tab. 12: Übersicht über die Ergebnisse der linearen Regressions- bzw. Korrelationsanalyse (Signifikanzen, Korrelationskoeffizienten, Bestimmtheitsmaße) für die linearen Frequenzparameter in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster

	fHRP I			fHRP II		
fHRV- Parameter	R	R ²	Signifikanz	R	R ²	Signifikanz
fHF	0,148	0,022	0,441	0,221	0,049	0,154
fLF	0,089	0,008	0,641	0,410	0,168	0,006
fVLF	0,071	0,005	0,707	0,518	0,268	<0,001
fLF/fHF	-0,045	0,002	0,836	0,292	0,085	0,058
fVLF/fLF	-0,071	0,005	0,718	-0,032	0,001	0,855
fVLF/fHF	-0,032	0,001	0,859	0,230	0,053	0,137

Legende: fett- unterstrichen: p< 0,001; fett: p< 0,05; fett- kursiv: p< 0,1

Tab. 13: Übersicht über die Ergebnisse (Signifikanzen) aus Varianzanalyse/ multifaktorieller Regression für die linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster

fHRV- Parameter	fHRP	SSW	fHRP* SSW
fHF	0,424	0,136	0,807
fLF	0,704	0,030	0,126
fVLF	0,756	0,012	0,056
fLF/fHF	0,216	0,222	0,143
fVLF/fLF	0,964	0,720	0,913
fVLF/fHF	0,382	0,362	0,256

Legende: fett: p< 0,05; fett- kursiv: p< 0,1

fHRP- abhängige Untersuchung unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

Bei den berechneten linearen fHRV- Parametern der Frequenzdomäne fHF, fLF und fVLF zeigen sich mit zunehmendem Gestationsalter in fHRP II zu Gruppe 4 hin augenscheinlich steigende Tendenzen (Abb. 32, 33 und 34).

Dabei beschreibt lediglich die fVLF, die sich durchgehend so verhält, zwischen den Gruppen 1 und 2 in fHRP II einen signifikanten Anstieg.

Ein wenn auch nicht signifikanter Anstieg der fLF wird erst zwischen Gruppe 2 und 3, jener von fHF tatsächlich erst zu Gruppe 4 zu wahrnehmbar.

In fHRP I verhalten sich die Werte von fHF augenscheinlich insgesamt leicht ansteigend, die von fLF nach erstem scheinbar leichten Anstieg schließlich abfallend und die von fVLF im Mittel schwankend. Für alle diese Parameter- Werte zwischen den Gruppen in fHRP I konnten jedoch keine signifikanten Werte ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Quotienten aus den Frequenzparametern zeigen keine signifikanten Werte in der Untersuchung unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen und werden lediglich zur Vollständigkeit nachfolgend mit aufgeführt (Abb. 35, 36 und 37).

Die Werte von fHRP I ggü. fHRP II unterscheiden sich hochsignifikant bis signifikant voneinander für die fHRV- Parameter fHF, fLF und fVLF. Bei den sich aus diesen ergebenden Quotienten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten unterschieden nach fetalem Herzfrequenzmuster innerhalb der jeweilig definierten Gruppe.

Die detaillierten Ergebnisse des Mann- Whitney- U- Testes zwischen den Werten im Vergleich von fetalem Herzfrequenzmuster fHRPI und fHRPII jeweils innerhalb einer Gruppe nach Schwangerschaftsalter zeigt Tab. 15.

Jene des Mann- Whitney- U- Testes der linearen Frequenzparameter- Werte für jeweils fHRP I getrennt von fHRP II zwischen den nach GA definierten Gruppen zeigt Tab. 14.

fHF

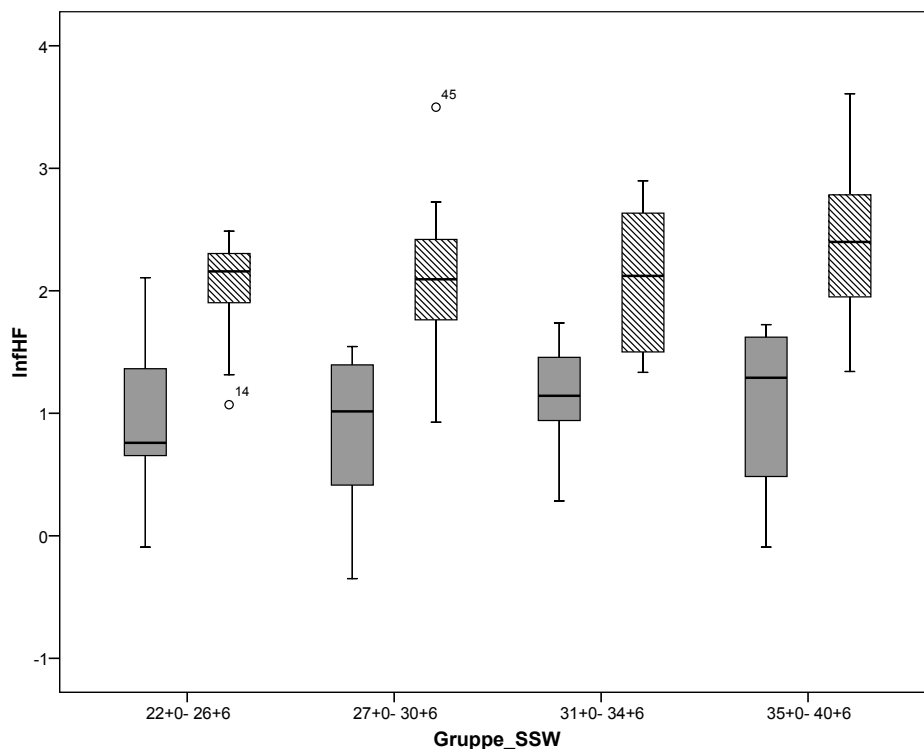


Abb. 32: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fHF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

fLF

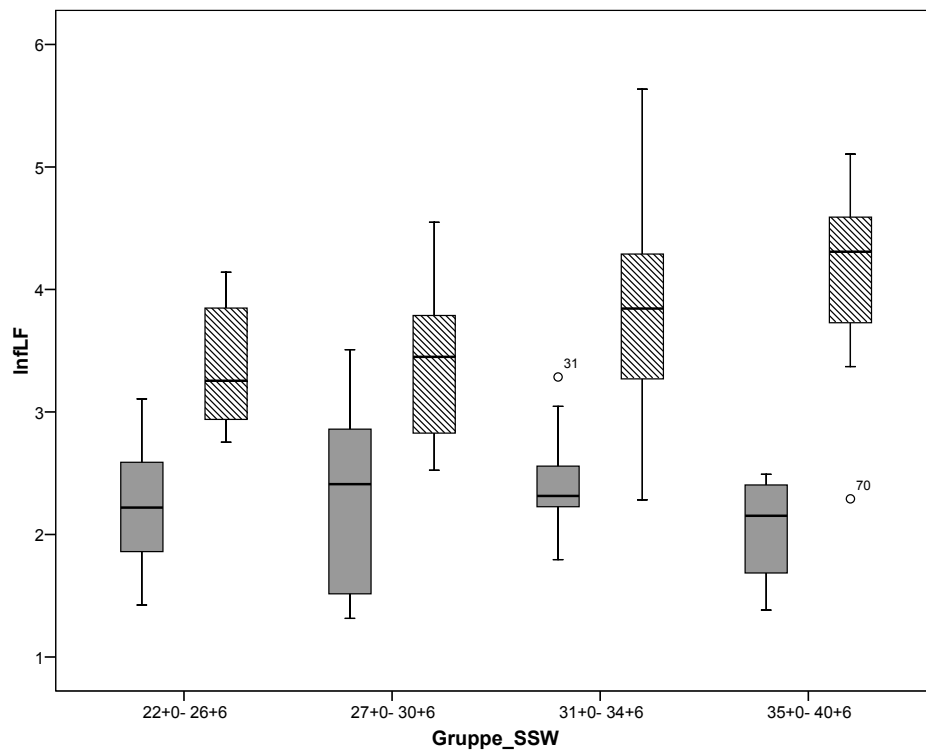


Abb. 33: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fLF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

fVLF

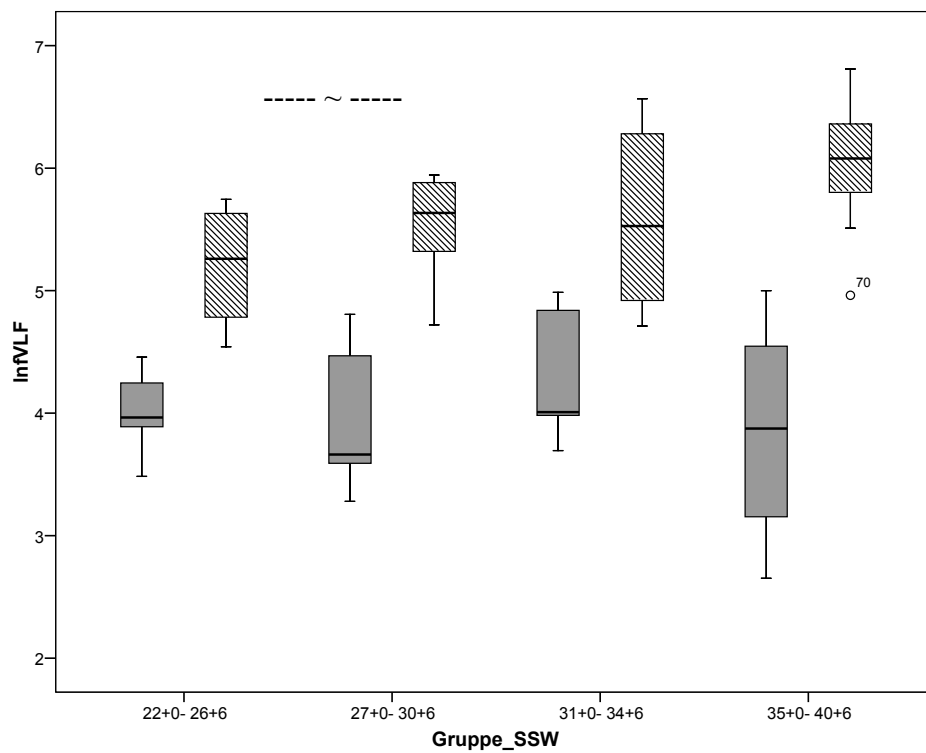


Abb. 34: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fVLF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert) (* $p < 0,05$; ~ $p < 0,1$)

fLF/fHF

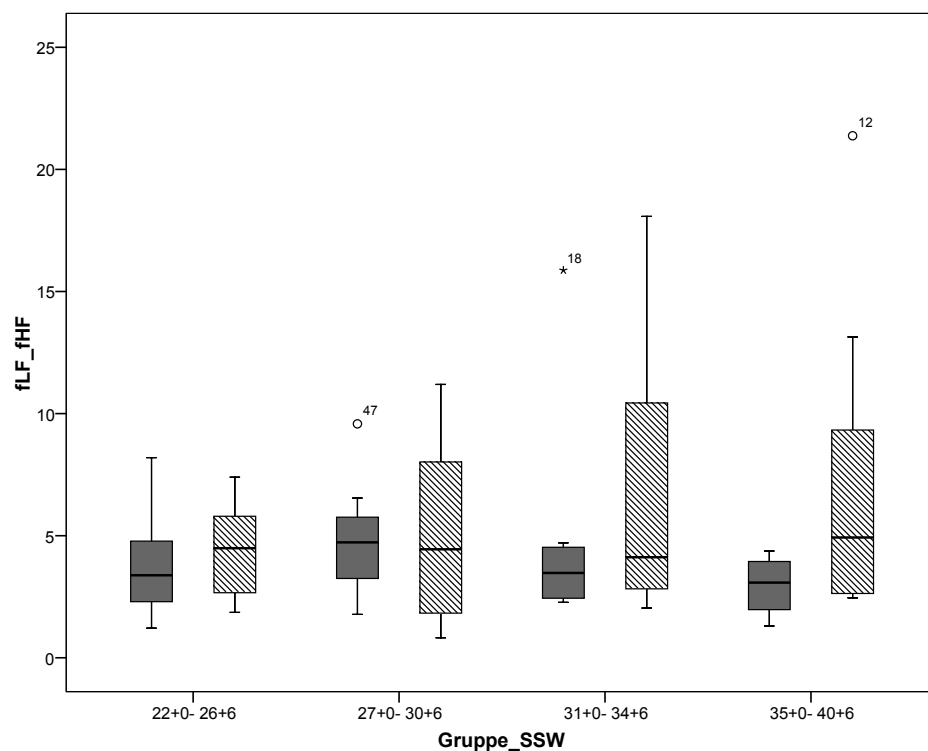


Abb. 35: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fLF/fHF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

$fVLF/fLF$

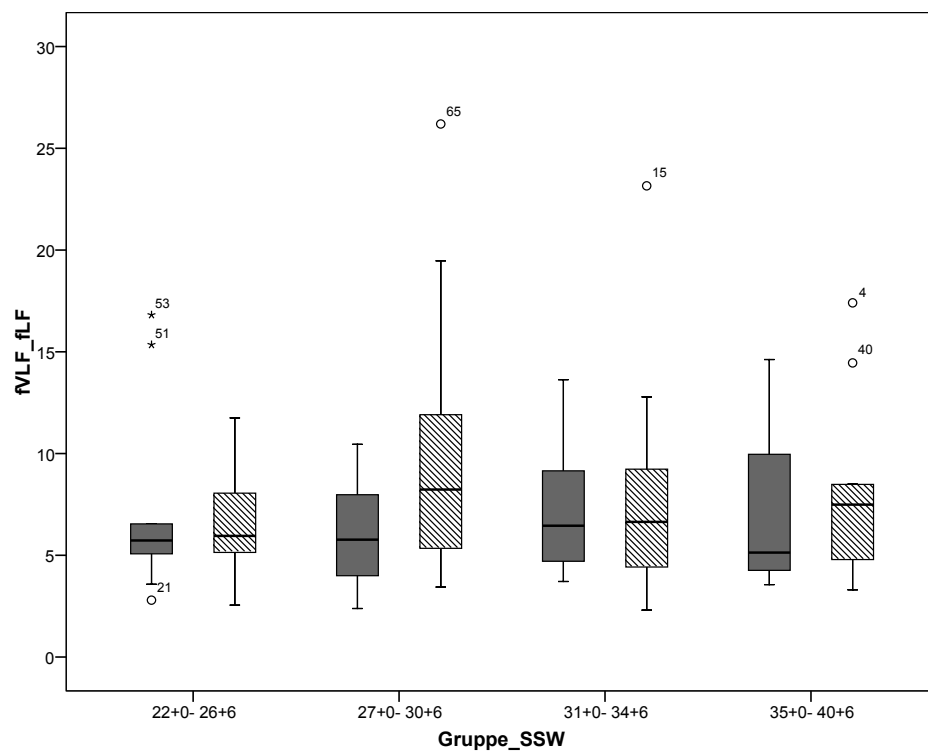


Abb. 36: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen $fVLF/fLF$ vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

fVLF/fHF

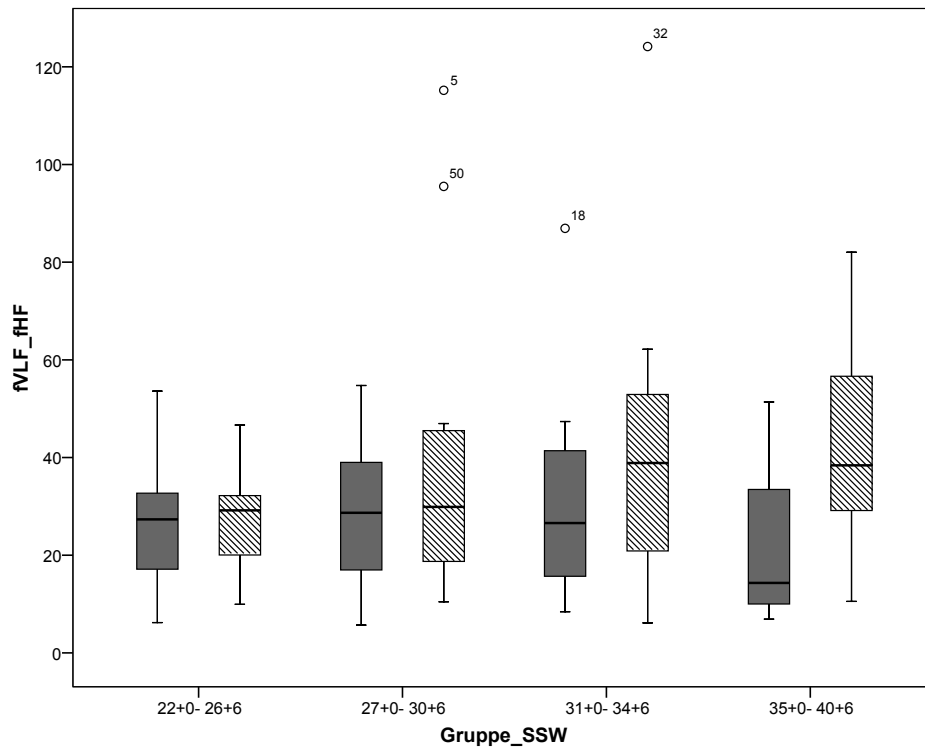


Abb. 37: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen fVLF/fHF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

Tab.14: Übersicht über die Gruppenunterschiede (Signifikanzen) nach Mann- Whitney- U- Test für die linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

	<u>Gr. I- II</u>		<u>Gr. II- III</u>		<u>Gr. III- IV</u>	
<i>fHRV- Parameter</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>
fHF	0,918	0,872	0,681	0,821	0,825	0,426
fLF	0,837	0,923	0,837	0,283	0,414	0,197
fVLF	0,758	0,059	0,114	0,771	0,604	0,152
fLF/fHF	0,470	0,872	0,408	0,456	0,604	0,973
fVLF/fLF	0,918	0,381	0,536	0,456	0,710	0,918
fVLF/fHF	0,681	0,497	1,000	0,582	0,414	0,756

Legende: fett- kursiv: (~) p< 0,1

Tab. 15: Übersicht über die Signifikanzen nach Mann-Whitney-U-Test innerhalb der nach Gestationsalter definierten Gruppen zwischen den linearen Zeitparameter-Ergebnissen für fHRP I ggü. II

HRV-Parameter	I 22/0- 26/6	II 27/0- 30/6	III 31/0- 34/6	IV 35/0- 40/6
fHF	0,001	0,002	0,002	0,006
fLF	<u><0,001</u>	0,010	0,003	0,006
fVLF	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,001	0,003
fLF/fHF	0,497	1,000	0,315	0,226
fVLF/fLF	0,905	0,227	1,000	0,661
fVLF/fHF	0,720	0,650	0,315	0,138

Legende: fett- unterstrichen: $p < 0,001$; fett: $p < 0,05$

5.3.3 Komplexitätsparameter der fHRV

FHRP- unabhängige Regressionsanalyse

Die KLE_1res zeigt mit zunehmendem Gestationsalter einen signifikanten Anstieg (Abb. 38), während die KLE_fHF einen solchen trendartig verzeichnet (Abb. 40). Die KLE_fVLF verzeichnet, ohne signifikant zu werden, einen minimal ansteigenden Verlauf (Abb. 44).

Die KLE_fLF dagegen nimmt mit zunehmendem GA einen signifikanten Abstieg (Abb. 42).

Die detaillierten Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind unterhalb der Graphiken (Abb. 38, 40, 42 und 44) vermerkt.

FHRP- abhängige Regressionsanalyse

Bei den Werten der Komplexitätsparameter, die unterschieden nach FHRP I und fHRP II berechnet und aufgetragen sind, zeigen sich für KLE_1res, KLE_fHF und KLE_fLF bei visueller Betrachtung annähernd charakteristische Cluster je nach fetalem Herzfrequenzmuster in den Streudiagrammen (Abb. 39, 41 und 43).

Dagegen diskriminieren sich die untersuchten fetalen Herzfrequenzmuster in der Auftragung der KLE_fVLF visuell lediglich geringfügig voneinander. Statistisch gesehen ist hierbei jedoch ein Trend erkennbar (Abb. 45).

Bei der KLE_1res und der KLE_fHF kommt es zu signifikanten Anstiegen im Bereich von fHRP II (Abb. 39 und 41), während sich bei der KLE_fLF ein signifikanter Abfall in fHRP II mit steigendem Gestationsalter zeigt (Abb. 43).

Die KLE_fVLF zeigt für fHRP II ebenfalls ein Absinken im Schwangerschaftsverlauf, jedoch ohne statistisch signifikant zu werden. Dagegen ist bei diesem Parameter ein Trend im Anstieg in fHRP I mit zunehmendem GA erkennbar (Abb. 45).

Statistisch signifikant zeigt sich in fHRP I zudem das Absinken der KLE_fLF im Schwangerschaftsverlauf (Abb. 43).

Die genauen Ergebnisse der linearen und multiplen Regressionsanalyse für die einzelnen linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne sind in Tab. 16 und 17 dargestellt.

KLE_1res

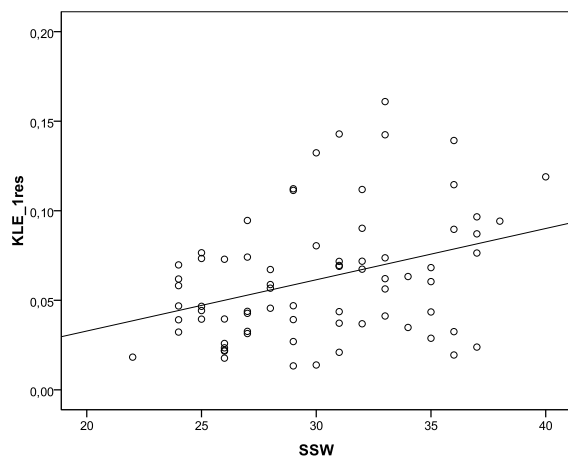


Abb. 38: Regression der fHRP- unabhängigen KLE_1res über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p = 0,002$; $R = 0,356$; $R^2 = 0,127$

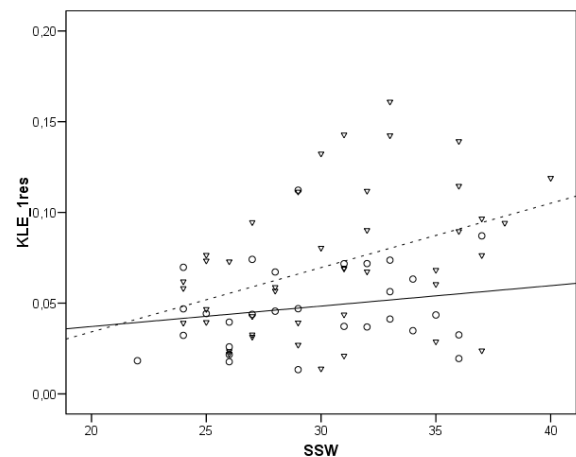


Abb. 39: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_1res vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p = 0,291$
 fHRP II (∇ ----) $p = 0,007$; $R = 0,407$; $R^2 = 0,166$

KLE_fHF

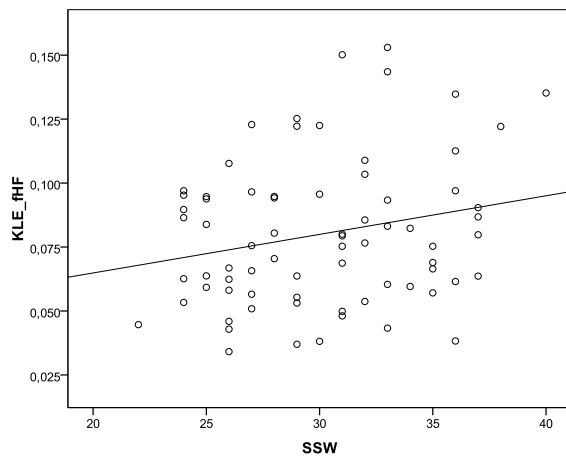


Abb. 40: Regression der fHRP- unabhängigen KLE_fHF über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,053$; $R=0,228$; $R^2=0,052$

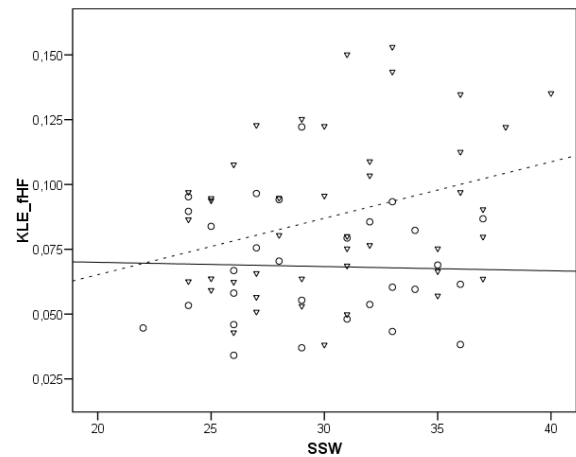


Abb. 41: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_fHF vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,872$
 fHRP II (∇ ----) $p=0,039$; $R=0,316$; $R^2=0,100$

KLE_fLF

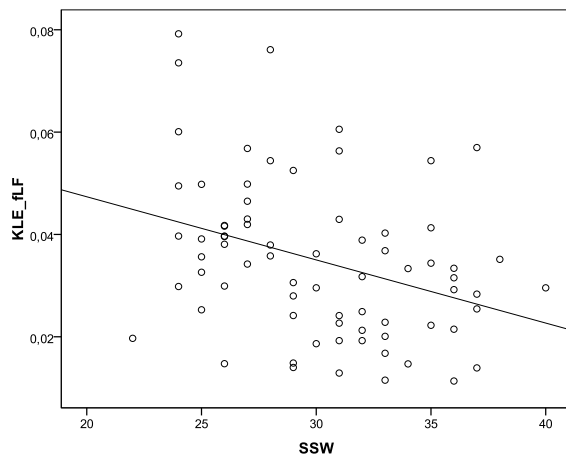


Abb. 42: Regression der fHRP- unabhängigen KLE_fLF über dem zunehmenden Gestationsalter
 $p=0,003$; $R=-0,347$; $R^2=0,120$

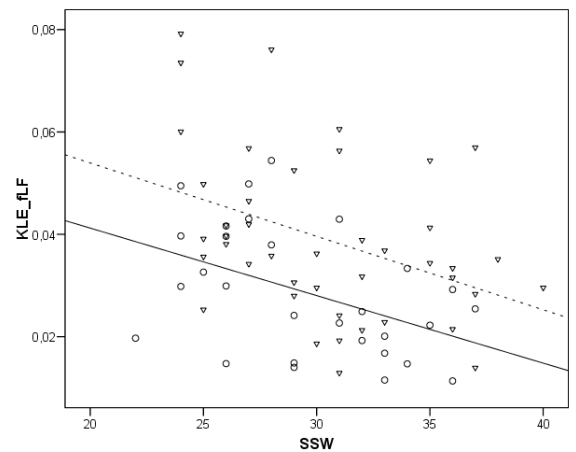


Abb. 43: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_fLF vom Gestationsalter
 fHRP I (\circ —) $p=0,016$, $R=-0,445$;
 $R^2=0,198$
 fHRP II (∇ ----) $p=0,009$, $R=-0,396$;
 $R^2=0,157$

KLE_fVLF

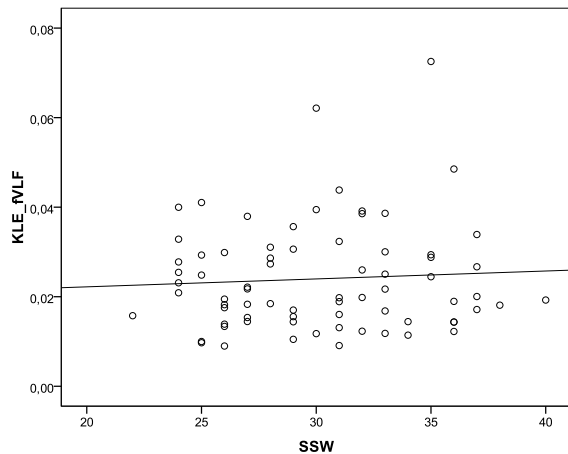


Abb. 44: Regression der fHRP- unabhängigen KLE_fVLF über dem zunehmenden Gestationsalter
p= 0,594

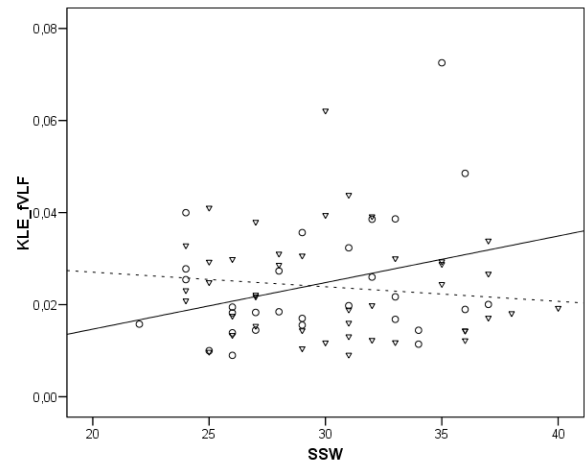


Abb. 45: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_fVLF vom Gestationsalter
fHRP I (\circ —) p= **0,096**; R= 0,315; R²= 0,099
fHRP II (∇ - - -) p= 0,424

Tab. 16: Übersicht über die Ergebnisse der linearen Regressions- bzw. Korrelationsanalyse (Signifikanzen, Korrelationskoeffizienten, Bestimmtheitsmaße) für die Komplexitätsparameter in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster

	fHRP I			fHRP II		
fHRV- Parameter	R	R ²	Signifikanz	R	R ²	Signifikanz
KLE_1res	0,202	0,041	0,291	0,407	0,166	0,007
KLE_fHF	-0,032	0,001	0,872	0,316	0,100	0,039
KLE_fLF	-0,445	0,198	0,016	-0,396	0,157	0,009
KLE_fVLF	0,315	0,099	0,096	-0,126	0,016	0,424

Legende: fett: p< 0,05; fett- kursiv: p< 0,1

Tab. 17: Übersicht über die Ergebnisse (Signifikanzen) aus Varianzanalyse/ multifaktorieller Regression für die Komplexitätsparameter in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster

fHRV- Parameter	fHRP	SSW	fHRP* SSW
KLE_1res	0,341	0,011	0,177
KLE_fHF	0,264	0,188	0,127
KLE_fLF	0,521	0,001	0,882
KLE_fVLF	0,063	0,313	0,056

Legende: fett: p< 0,05; fett- kursiv: p< 0,1

FHRP- abhängige Untersuchung unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

Bei dem berechneten Komplexitätsparameter KLE_1res zeigt sich mit zunehmendem Gestationsalter in fHRP II zwischen den Gruppen 2 und 3 ein trendartiger Anstieg (Abb. 46).

Die weiteren Komplexitätsmaße ergeben keine signifikanten Ergebnisse in der Untersuchung unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen und werden der Vollständigkeit halber nachfolgend mit aufgeführt.

Die Werte von fHRP I gegenüber fHRP II weisen statistische Trends für den fHRV- Parameter KLE_1res in den definierten Gruppen 1 und 3, für KLE_fHF in Gruppe 3 und für KLE_fLF in den Gruppen 1 und 4 auf. Bei dem Parameter KLE_fVLF ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten unterschieden nach fetalem Herzfrequenzmuster innerhalb der einzelnen nach Gestationsalter definierten Gruppen.

Die detaillierten Ergebnisse des Mann- Whitney- U- Testes zwischen den Werten im Vergleich von fetalem Herzfrequenzmuster fHRP I und fHRP II jeweils innerhalb einer Gruppe zeigt Tab. 19.

Die detaillierten Ergebnisse des Mann- Whitney- U- Testes der Werte für jeweils fHRP I getrennt von fHRP II zwischen den Gruppen nach GA zeigt Tab. 18.

KLE_1res

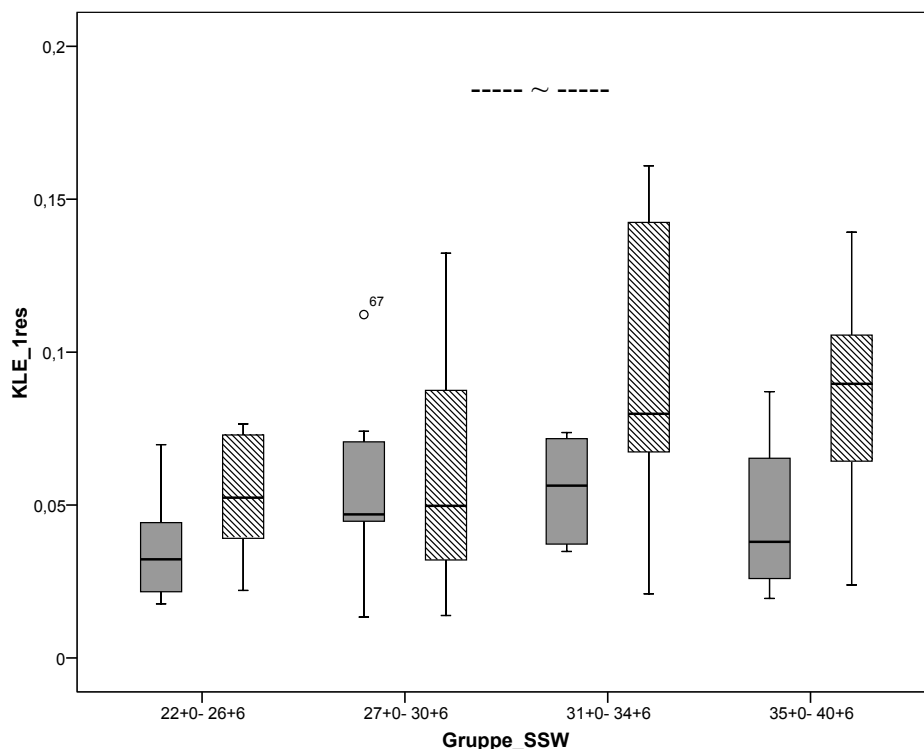


Abb. 46: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_1res vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert) (* $p < 0,05$; ~ $p < 0,1$)

KLE_fHF

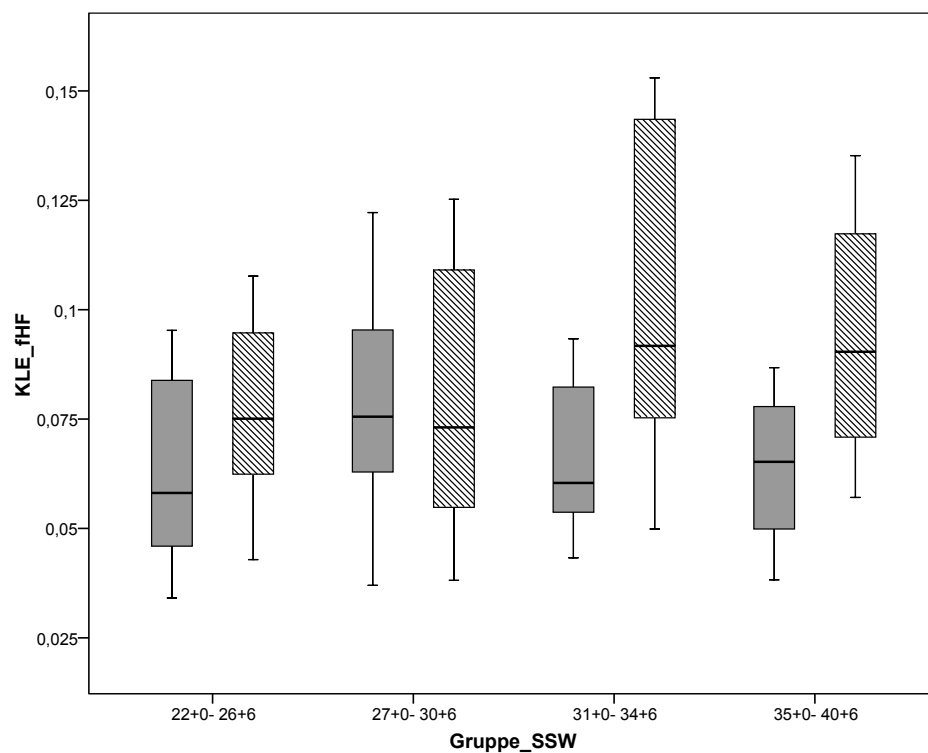


Abb. 47: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_fHF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

KLE_fLF

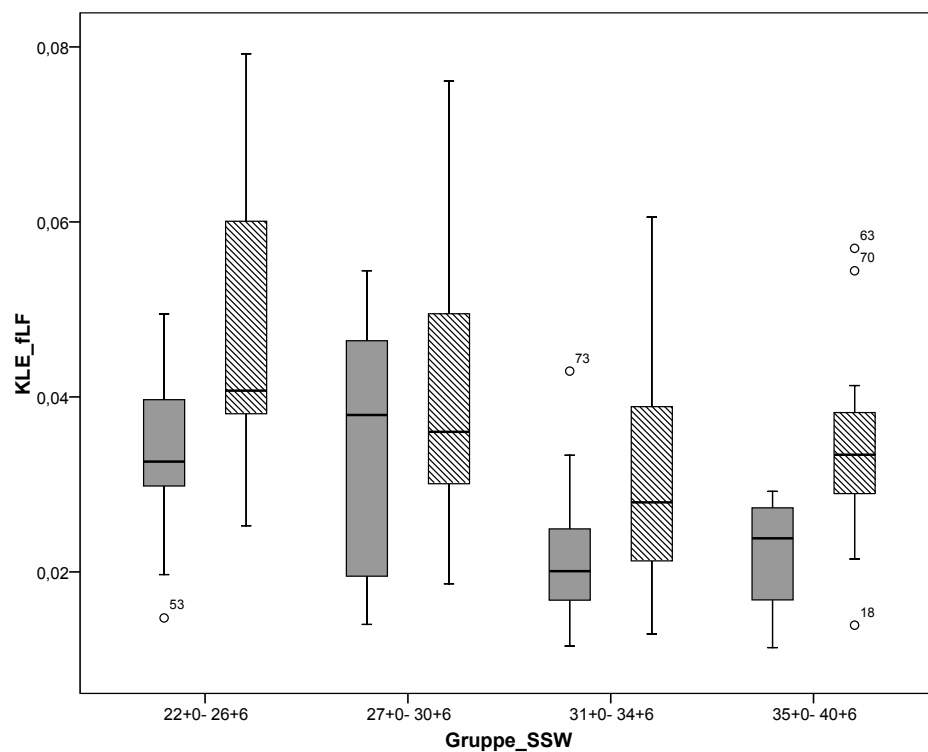


Abb. 48: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_fLF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

KLE_fVLF

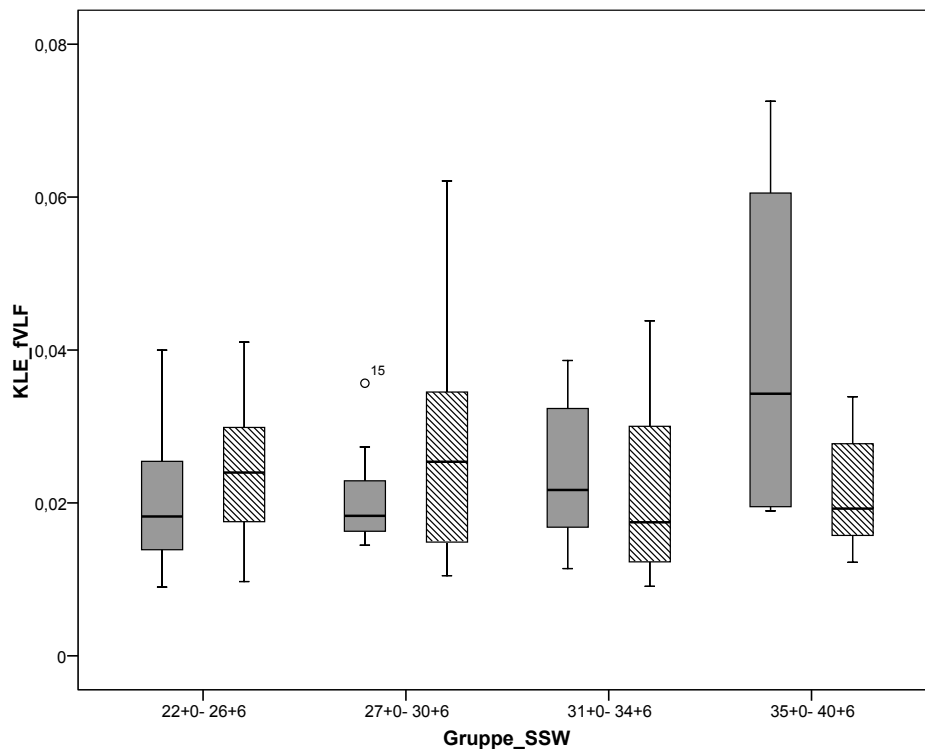


Abb. 49: Abhängigkeit der fHRP- abhängigen KLE_fVLF vom Gestationsalter in definierten Gruppen (fHRP I: grau, fHRP II: kursiv liniert)

Tab.18: Übersicht über die Gruppenunterschiede (Signifikanzen) nach Mann- Whitney- U- Test für die Komplexitätsparameter in Abhängigkeit vom fetalen Herzfrequenzmuster unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen

<i>fHRV- Parameter</i>	<u><i>Gr. I- II</i></u>		<u><i>Gr. II- III</i></u>		<u><i>Gr. III- IV</i></u>	
	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>	<i>fHRP I ruhig</i>	<i>fHRP II aktiv</i>
KLE_1res	0,114	0,821	0,681	0,080	0,503	0,756
KLE_fHF	0,252	0,872	0,408	0,228	1,000	0,654
KLE_fLF	0,837	0,283	0,210	0,283	0,940	0,654
KLE_fVLF	0,758	0,821	0,606	0,381	0,330	0,654

Legende: fett- kursiv: (~) p< 0,1

Tab. 19: Übersicht über die Signifikanzen nach Mann- Whitney- U- Test innerhalb der nach Gestationsalter definierten Gruppen zwischen den Ergebnissen der Komplexitätsparameter für fHRP I ggü. II

HRV- Parameter	I 22/0- 26/6	II 27/0- 30/6	III 31/0- 34/6	IV 35/0- 40/6
KLE_1res	0,095	0,837	0,079	0,104
KLE_fHF	0,182	0,902	0,065	0,104
KLE_fLF	0,079	0,592	0,156	0,056
KLE_fVLF	0,315	0,536	0,497	0,177

Legende: fett- kursiv: p< 0,1

6 Diskussion

Unter Nutzung der fetalen Magnetokardiographie als geeigneter Methode mit ausreichend zeitlicher Auflösung zur präzisen Erfassung der fetalen Herzschlagabfolgen wurden die dadurch gewonnenen Messdaten im Rahmen dieser Arbeit dem Verfahren der fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse zugeführt. Anliegen dabei war es, den sich über den physiologischen Gestationsverlauf ab der

22. SSW entwickelnden Einfluss von Sympathikus und Parasympathikus auf die fetale Herzfrequenzregulation zu beschreiben und damit den Reifungsprozess des Autonomen Nervensystems näher zu charakterisieren.

Bereits in der Fetalperiode erfolgt eine Modulation der kardialen Aktion durch das sich entwickelnde ANS, da das fetale Herz u.a. bereits Zielorgan des Autonomen Nervensystems ist (vgl. 2.1.3, 2.3).

Anhand der fetalen autonomen Herzfrequenzmodulation ist es möglich, den Prozess der autonomen Reifung an der Entwicklung der fetalen Herzfrequenzvariabilität und ihrer Parameter über den Schwangerschaftsverlauf zu beobachten.

Die Entwicklung geeigneter fetaler Herzfrequenzvariabilitätsparameter über den Gestationsverlauf spiegelt die zunehmende Kontrolle des ANS über die fetale Herzaktion wider und lässt eine Unterscheidung zwischen Sympathikus und Parasympathikus zu, sodass gezielt Rückschlüsse auf beide Anteile gezogen werden können.

Die Berechnung und Analyse der fHRV- Parameter erfolgte an einem relativ großen fMKG-Datensatz (n= 73).

Ein Novum gegenüber früheren Studien, basierend auf kurzen Messintervallen, stellt die fHRV an 10-minütigen fMKG- Sequenzen aus Messsätzen über eine Registrierdauer von 30 Minuten in dieser Arbeit dar.

Eine Basis zur Festlegung von Normwerten wird durch die Darstellung der einzelnen fHRV- Parameter und deren Entwicklung mit zunehmendem Gestationsalter unter physiologischen Umständen aus langen Messsätzen geboten. Diese kann als Vergleichsgrundlage für nachfolgende Untersuchungen der fetalen Herzfrequenzvariabilität unter pathologischen Umständen dienen.

6.1 Diskussion der Methode

Da die Länge der aufgezeichneten Zeitreihen einen signifikanten Einfluss auf die fHRV- Parameter ausübt (Ronneburger et al. 2004), wurde für diese Arbeit eine einheitliche Intervalllänge von 10 Minuten zur Berechnung gewählt.

Aufgrund der aus 30- minütigen fMKG- Messdatenreihen stammenden 10- minütigen Intervalle, konnten die Daten sicherer visuell einem bestimmten fetalen Herzfrequenzmuster zugeordnet werden (vgl. 4.3.1).

Wie sich fetale Bewegungen in der fetalen Herzfrequenzkurve widerspiegeln, so nehmen fetale Aktivitätszustände Einfluss auf die fetale Herzfrequenz.

Insbesondere ist die bekannte Verbindung zwischen Akzeleration der fetalen Herzfrequenz und kindlicher Bewegung nach der 30. SSW sehr stark (Wakai et al. 2004).

Stetige Änderungen der fHR, mit dem Ziel der Anpassung an die jeweilige hämodynamische Situation, finden in fetalen Herzfrequenzmustern (Nijhuis et al. 1982, Schneider et al. 2008) Ausdruck.

In den Verhaltenszuständen 1F (NonREM) und 2F (REM) nach Nijhuis et al. (Nijhuis et al. 1982) verbringen reife Feten 80- 90 % (Pillai und James 1990a), also die überwiegende Zeit des Tages.

Somit wird in den korrelierenden fetalen Herzfrequenzmuster A und B nach Nijhuis et al. (Nijhuis et al. 1982) und die sich darauf stützenden fHRP I und II nach Schneider et al. (Schneider et al. 2008), ein Großteil fetaler Existenz widergespiegelt.

Die in Auswertung dieser Arbeit einbezogenen Datensätze repräsentieren in Gänze entweder das fetale Herzfrequenzmuster I oder II, da stattfindende Wechsel einen Einfluss auf die Werte der fHRV- Parameter haben und die Ergebnisse und deren Interpretation verfälschen könnten.

Je nach fetalem Verhaltenszustand, dem ein typisches fHRP zugeordnet werden kann, kommt es zu Unterschieden in der fetalen Herzfrequenzvariabilität (Ronneburger 2006). Ab der 25. SSW konnte eine unverwechselbare Unterscheidung der typischen fetalen Herzfrequenzmuster durch die fHRV gefunden werden (Schneider et al. 2008).

Bei der Betrachtung und zur Beurteilung der fetalen Herzfrequenzvariabilität sollten die fetalen Herzfrequenzmuster als beeinflussende Faktoren Berücksichtigung finden (Schneider et al. 2008), was in dieser Arbeit umgesetzt werden konnte.

Grenzen der visuellen Klassifizierung fetaler Herzfrequenzmuster aus fMKG- Daten bestehen zwar darin, dass eine 100%ig sichere Möglichkeit wie bei sonographisch gestützter fetaler Verhaltensklassifizierung inkl. Körper- und Augenbewegung (Nijhuis et al. 1982, Pillai und James 1990a), aufgrund technischer Grenzen nicht gegeben ist. Dadurch ist es bislang nicht möglich,

alle Klassifizierungskriterien, die eine Ultraschall- gestützte Beobachtung des Feten während der fMKG- Messung voraus setzten, einzubeziehen.

Die starke Verbindung zwischen fHRV- Maßen und Hirnstammaktivität vergegenwärtigend, deuteten die Ergebnisse von Schneider et al. (Schneider et al. 2008) jedoch darauf hin, dass das fetale Herzfrequenzmuster an sich ein hochwertigerer Parameter des autonomen Kontrollniveaus als das zeitliche Zusammenspiel der klassischen fetalen Verhaltensvariablen insbesondere vor der 32. SSW sein kann.

Da die verschiedene Indizes in den unterschiedlichen Bereichen der fHRV- Analyse eingebettet sind (van Leeuwen et al. 2007), erscheint es von Wichtigkeit, fHRV- Parameter in Zeit- und Frequenzbereich als auch Komplexitätsparameter zu berechnen und in Betracht zu ziehen.

Eine adäquate fHRV kann durch die Betrachtung repräsentativer Parameter aus den verschiedenen fHRV- Analyse- Bereichen gelingen (van Leeuwen et al. 1995).

Für die vorliegende Arbeit wurden fHRV- Parameter aus jeder Domäne berechnet. Dies sollte zum einen eine sichere Betrachtung der Ergebnisse, zum anderen jedoch vor allem eine größere Unterscheidung der ANS- Anteile ermöglichen.

Eine gezielte Parameter- Auswahl hinsichtlich der Kurz- und Langzeitvariabilität wurde ebenso in Betracht gezogen, da die fHRV- Parameter je nachdem unterschiedliche Anstiege über den Gestationsverlauf erfahren. Durch die Unterscheidung in der Reifung können wiederum die Prozesse erkannt werden, die schließlich die fHRV herbeiführen (Wakai et al. 2004).

Die zunehmende Reife und Entwicklung des Feten wird durch eine ansteigende Variabilität und Komplexität im Verlauf der Schwangerschaft durch die einzelnen fHRV- Parameter angezeigt.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen im Bereich der linearen Zeit- und Frequenzparameter diverse Redundanzen sowie Parallelen zu bisherigen Ergebnissen aus kurzen Zeitreihen auf.

6.2.1 Entwicklung der linearen fHRV- Parameter der Zeitdomäne

Die Entwicklung der einzelnen linearen Zeitparameter ist in den Abbildungen 8- 19 dargestellt.

Das signifikant absteigende Ergebnis der mHR aus fHRP- unabhängiger Regressionsanalyse mit zunehmendem GA bei negativem Korrelationskoeffizienten erfüllt die Erwartung, die im Vorfeld an diesen Parameter gestellt werden konnten (Pillai und James 1990b).

Schließlich zeigt die mHR in der fHRP- abhängigen Regressionsanalyse ein wenn auch nicht signifikantes, so doch visuell ähnliches Ergebnis verglichen mit den Ergebnissen von Ronneburger (Ronneburger 2006): Sie nimmt in fHRP I im Vergleich zu fHRP II im gesamten Schwangerschaftsverlauf höhere Werte an.

Die mHR sollte nicht als baseline fHR missverstanden werden (Schneider et al. 2008).

Lange et. al (Lange et al. 2005) konnten zeigen, dass ein niedriges mittleres NN- Intervall mit höherer mHR einher geht sowie mit niedrigeren fHRV- Parametern vergesellschaftet ist.

Allgemein stimmt das Ergebnis dieser Arbeit mit den Erkenntnissen von Pillai und James (Pillai und James 1990b) überein, welche den Abfall der mHR von 175 bpm ab der 9. SSW auf ungefähr 140 bpm zum Termin beschrieben. Es ist anzunehmen, dass dieser Abfall der fetalen Herzfrequenz durch einen Zuwachs an parasympathischem Einfluss über den beschleunigten Anstieg des Sympathotonus hinweg bedingt ist (Parer 1983).

Die hier erzielten Ergebnisse lassen folgendes erahnen: Der trendartige, zunächst nur in fHRP I erscheinende Abfall der mHR zwischen den SSW 22+0- 26+6 und 27+0- 30+6 (Gruppen 1- 2) deutet auf ein parasympathisch modulierte Geschehen unter vorherrschendem sympathischen Einfluss hin, schließlich jedoch vollzieht sich ein Abfallen der mHR auch in fHRP II signifikant mit vermeintlich zunehmendem parasympathischen Einfluss im fortschreitenden Schwangerschaftsalter, repräsentiert zwischen den SSW 27+0- 30+6 und 31+0- 34+6 (Gruppen 2- 3).

In der fHRP- unabhängigen Regressionsanalyse von 10- minütigen Datenintervallen zeigen sich weiterhin Übereinstimmungen mit Voruntersuchungen, die auf kürzeren Analyseintervallen basieren (van Leeuwen et al. 1999, Schneider et al. 2008), insofern, als dass die hier berechneten linearen fHRV- Parameter SDNN und RMSSD klare, signifikante Anstiege bei positiven Korrelationskoeffizienten mit zunehmendem GA verzeichnen.

Die Homogenität dieser Ergebnisse im Vergleich zu vorangegangenen Studien kann die Plausibilität der hier erhobenen Daten unterstreichen.

Die in diesen Anstiegen repräsentierte Zunahme an Herzfrequenzfluktuationen mit zunehmendem Gestationsalter, kann eine zunehmende Reife und Kapazität der systemischen Regulation im Allgemeinen anzeigen.

Aus dem signifikanten Anstieg der Regressionsgeraden mit steigendem GA bei der fHRP- abhängigen Analyse von SDNN in fHRP II kann geschlussfolgert werden, dass die fetale Herzfrequenzvariabilität insbesondere im aktiven Herzfrequenzmuster und vorrangig die in diesem

fHRV- Parameter und Herzfrequenzmuster repräsentierte sympathische Aktivität mit zunehmendem GA eine erhebliche Aktivierung erfährt. Dies steht verglichen mit den Ergebnissen, die bisher aus unserer Arbeitsgruppe hervor gegangen sind (Schneider et al. 2008) im Einklang.

In fHRP I dagegen nimmt die fHRV einen stabilen, wenig veränderlichen, minimal ansteigenden Verlauf, dem ein zurückgenommener sympathischer, dafür aber stärkerer parasympathisch modulierter Einfluss auf die fHR während ruhiger Phasen zu Grunde liegen dürfte.

Verglichen mit den Ergebnissen von Schneider et al. (2008) steht dieses Teilergebnis allerdings im Widerspruch.

Der Anstieg der RMSSD in fHRP II mit physiologisch parasympathischer Entsprechung (vgl. 4.3.2) vermag das hier beschriebene Ergebnis jedoch womöglich zu unterstützen. Der ähnlich der SDNN erscheinende Anstieg der RMSSD mit steigendem GA während fHRP II unterstützt schließlich die Annahme auf eine zunehmende fetale Herzfrequenzvariabilität mit steigendem GA und auf einen zunehmend parasympathischen Einfluss unabhängig vom fHRP, sowohl im ruhigen als auch im aktiven Herzfrequenzmuster.

Die durch o.g. Anstiege bedingte Divergenz der SDNN zwischen beiden getrennt voneinander untersuchten fetalen Herzfrequenzmustern kann die fetale Entwicklung einer fHRP- abhängigen und damit einer autonomen Herzfrequenzmodulation in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand verdeutlichen. Durch die Varianzanalyse kann die für diese Arbeit aufgestellte zweite Untersuchungshypothese mit signifikantem Ergebnis des fHRV- Parameters SDNN bestätigt werden.

Das Ergebnis des Parameters RMSSD vermag dies augenscheinlich zu unterstreichen.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Schneider et al. (Schneider et al. 2009), die es vermochten, die Diskriminierung zwischen fHRP I und II insbesondere vor als auch nach der 32. SSW parasympathischem bzw. sympathischem Einfluss zuzuordnen.

Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen von SDNN und RMSSD mit zunehmendem Schwangerschaftsalter gleichzeitig sowohl zunehmend sympathischer als auch parasympathischer Einfluss ablesen. Beide zeigen einen Anstieg der fetalen Herzfrequenzvariabilität mit zunehmendem GA.

Es ist anzunehmen, dass sich der Einfluss des Sympathikus durch Aktivierung, jener des Parasympathikus in Form von Modulation in Hinblick auf die fetale Herzaktion äußert.

Das signifikante Ergebnis der SDNN in fHRP II zwischen den Gruppen 1 und 2, was den Schwangerschaftswochen 22+0- 26+6 und 27+0- 30+6 entspricht, unterstreicht den beschriebenen und entscheidenden Entwicklungssprung vor der 32. SSW (DiPietro et al. 2005, Padhye et al. 2006). Dieser kann aufgrund der physiologischen Entsprechung der SDNN besonders im aktiven Herzfrequenzmuster einer starken Zunahme sympathischer Aktivität insbesondere zu Beginn des 3.

Schwangerschaftstrimenons zugeordnet werden. Das Ergebnis steht im Einklang mit den Aussagen von David et al. (David et al. 2007) und Ohta et al. (Ohta et al. 1999), die eine verstärkte fetale Entwicklung und Einflussnahme des Sympathikus bis zur 32. SSW beschrieben hatten und bestätigt Untersuchungshypothese 4 dieser Arbeit.

Das Ergebnis der Ratio aus SDNN und RMSSD aus fHRP- unabhängiger als auch aus fHRP- abhängiger Regressionsanalyse steht nach visueller Beurteilung im Widerspruch zu dem von Schneider et al. (Schneider et al. 2008), wo ein Absinken des Parameters und damit der sympathovagalen Balance mit zunehmendem parasymphathischen Einfluss insbesondere für fHRP I beschrieben war.

Diese Diskrepanz erklärt sich am ehesten aus der zugrunde liegenden Länge der in die Betrachtung eingehenden Datensätze. In der Referenzarbeit von Schneider et al. lagen der Auswertung Datensätze mit einer Länge von letztlich 256 fetalen Herzschlägen zugrunde. Es muss unterstellt werden, dass diese einer stärkeren Selektion ruhiger (fHRP I) oder akzelerativer Herzfrequenzmuster (fHRP II) unterlagen und Schwankungen der fetalen mHR in diesen relativ kurzen, betrachteten Zeitfenstern einen stärkeren Einfluss auf das Ergebnis der Parameterberechnung hatten. Insofern darf für die hier vorgelegte Studie beansprucht werden, dass es sich um einen repräsentativeren Datensatz handelt, in dem gezeigt wurde, dass bei isolierter Betrachtung des fHRP I die sympathovagale Balance sich nicht ändert, während bei Betrachtung von fHRP ein Anstieg der Regressionsgeraden zu verzeichnen ist, der plausibel ist, im vorliegenden Datensatz das geforderte Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht.

6.2.2 Entwicklung der linearen fHRV- Parameter der Frequenzdomäne

Die Berechnung von fHRV- Parametern der Frequenzdomäne ist ein etablierter Bestandteil der fHRV- Analyse (vgl. 4.3.2). Aufgrund der Darstellung von Veränderungen unter 1 Hz in den Frequenzbändern des Powerspektrums werden gezielte Schlüsse auf das Autonomen Nervensystem und dessen Anteile ermöglicht (Akselrod et al. 1981, Karin et al. 1993). Die Reflexion von speziell sympathischen und/ oder parasymphathischen Eigenschaften (David et al. 2007) unterstützt die Unterscheidung des fetal autonomen Reifungsprozesses und die Aussage der klassisch linearen Zeitparameter.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit eine umfangreiche Berechnung von linearen Frequenzparametern vorgenommen. Die Wahl der fetalen Frequenzbänder richtete sich dabei nach etablierten Vorgaben (David et al. 2007) (vgl. 4.3.2).

Die Entwicklung der einzelnen linearen Frequenzparameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter ist in den Abbildungen 20 bis 37 dargestellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen zu einem großen Teil aufgrund von Redundanz die Ergebnisse der fHRV- Parameter der Zeitdomäne und bekräftigen diese damit.

Insbesondere gleichen die teils signifikant, teils trendartigen Verläufe der Regressionsgeraden von fHF, fLF und fVLF nach fHRP-unabhängiger Analyse denen von SDNN und RMSSD und korrelieren mit den Ergebnissen von David et al. (David et al. 2007).

Wie auch in voran gegangenen Untersuchungen gezeigt wurde, dürfte der trendartige, allgemeine Anstieg der fHF unterstützende Entsprechung in der Zunahme fetaler Atembewegungen und der Erscheinung der Respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) mit steigendem Schwangerschaftsalter finden (Wakai et al. 1993, David et al. 2007).

Die im Parameter fVLF widergespiegelte, stark von fHR- Akzelerationen beeinflusste sympathische Aktivität (Wakai et al. 1993, David et al. 2007), zeigte sich zu Beginn des 3. Schwangerschaftstrimenons stark ansteigend und ab der 32. SSW gemäßigt bzw. abgeschwächt in ihrem Zuwachs. David et al. (David et al. 2007) vermuteten, dass dies mit dem Herausbilden der fetalen Verhaltenszustände in Zusammenhang stehen könnte.

Ähnliches für Verlauf und Entsprechung gilt für fLF mit sympathischer und parasympathischer Entsprechung (David et al. 2007).

Auch nach fHRP- abhängiger Analyse stellt sich bei den linearen Parametern im Frequenzbereich ein ähnliches Bild im Gestationsverlauf wie bei den Ergebnissen der Zeitparameter ein, wenngleich sich hierbei nur die steilen Anstiege in fHRP II von fLF und fVLF aufgrund der aufgetretenen Signifikanzen sicher bewerten lassen. Die ähnlichen Verläufe der Ergebnisse dieser beiden Parameter vermögen die Wichtigkeit der Unterscheidung fetaler Herzfrequenzmuster zu unterstreichen (Schneider et al. 2008 und 2009).

Allgemein kann diese Unterscheidung für die autonome Interpretation von fHRV- Parametern, die beide Anteile des ANS repräsentieren, unterstützend und somit von Bedeutung sein.

In fHRP II kann für fVLF, einem Parameter, der v.a. sympathischen Einfluss widerspiegelt, ein Zuwachs an sympathischer Aktivität angenommen werden. Dieser Anstieg findet sich auch bei fLF, einem Parameter sympathischer als auch parasympathischer Entsprechung, in eben diesem Herzfrequenzmuster wieder, wo eine zunehmende sympathische Aktivierung gleichsam in fHRP II annehmbar wäre. Dies würde Untersuchungshypothese 3 dieser Studie bekräftigen.

Ob sich, wie visuell angedeutet, eine starke und signifikante parasympathische Aktivierung in fHRP I des Parameters fLF abzeichnet und man somit die autonomen Anteile innerhalb der verschiedenen fetalen Herzfrequenzmuster durch diesen Parameter widergespiegelt wieder finden könnte, bleibt Frage und Aufgabe nachfolgender, möglichst umfangreicherer Studien.

Wie bei den fHRV- Parametern im Zeitbereich tritt bei allen drei aufgetragenen Frequenzparametern eine Erscheinung der Divergenz zwischen den Regressionsgeraden nach fetalem Herzfrequenzmuster auf.

Durch das trendartige Ergebnis der Varianzanalyse für fVLF, welches dieses Bild statistisch stützt, kann Untersuchungshypothese 2 dieser Arbeit wiederholt bestätigt werden.

Dies wird auch durch die durchweg signifikanten bis hoch- signifikanten Ergebnisse in der Testung zwischen fHRP I und II durch den Gruppenvergleich für alle drei Frequenzparameter bestärkt.

In der Analyse der nach Gestationsalter definierten Gruppen könnte der parallel zu den Ergebnissen der SDNN hier bei der fVLF ansteigende statistische Trend zwischen den Schwangerschaftswochen 22+0- 26+6 und 27+0- 30+6 als ein besonderer sympathischer Zuwachs vor des 32. SSW gedeutet werden. Dies würde die bereits oben getroffene Annahme von Untersuchungshypothese 4 unterstützen.

Nach Zhuravlev et al. (Zhuravlev et al. 2002) und David et al. (David et al. 2007) sind die Quotienten aus den Frequenzparametern wichtige Marker über den Gestationsverlauf, die die sympathovagale Balance widerspiegeln. Diese nimmt, wie bisher in Studien gezeigt, zum Termin hin einen langsam abfallenden Verlauf als Zeichen zunehmender parasympathischer Reifung sowie steigendem parasympathischen Einfluss über die anfänglich, zu Beginn des 3. Trimenons übermäßige Sympathikusaktivierung.

Die sympathovagale Balance wird als wichtiger Teil des Herzfrequenzkontrollmechanismus angesehen (Zhuravlev et al. 2002).

Im Gegensatz zu Voruntersuchungen (Zhuravlev et al. 2002, David et al. 2007) zeigt die fLF/fHF in fHRP- unabhängiger Analyse dieser Studie einen statistisch ansteigenden Trend ($p=0,08$) mit zunehmendem GA. Dieses Ergebnis steht jedoch im Einklang zum visuellen Ergebnis des Markers der sympathovagalen Balance aus dem Zeitbereich: SDNN/RMSSD in dieser Arbeit.

Durch die Unterscheidung der fetalen Herzfrequenzmuster fällt jedoch eine Aufspaltung der Parameterwerte mit statisch ansteigendem Trend für fHRP II und wenn auch nicht signifikant, so doch mit abfallender Regressionsgeraden für fHRP I auf. Untersuchungshypothese 3 dieser Arbeit im Blick könnte dies auf den schwächeren sympathischen Einfluss in fHRP I hindeuten, der die Richtung des Ergebnisses für den hier zugrunde liegenden Datensatz mit allgemeiner Überzahl an fHRP II ($n=43$) ggü. fHRP I ($n=29$) bedingt. Das Ergebnis in fHRP II der fLF/fHF ergänzt die Annahme im Sinne stärkerer sympathischer Präsenz in diesem Herzfrequenzmuster und könnte letzteres ergänzen. Dies würde bedeuten, dass der sympathovagalen Balance auch aus dem Ergebnis der fLF/fHF auf Basis dieses Datensatzes ein Absinken über den Schwangerschaftsverlauf (fHRP I) mit entsprechendem physiologischem Korrelat entnommen werden könnte.

Daraus erwächst der Hinweis auf eine Prädominanz des Sympathikus in früheren Schwangerschaftsabschnitten, die sich mit fortschreitendem GA zugunsten parasympathischen Einflusses verschiebt.

Das augenscheinlich ähnliche Ergebnis für fVLF/fHF sowohl aus fHRP- unabhängiger als auch – abhängiger Analyse kann dies unterstützen, während das Ergebnis der fVLF/fLF aus fHRP- unabhängiger Analyse mit ausbleibend signifikanter Bestätigung, korrelierend zu den Untersuchungen von David et al. (David et al. 2007) den abfallenden Verlauf beschreibt, der für die sympathovagale Balance erwartet wurde.

Aus dem nicht signifikanten jedoch graphisch angedeuteten Ergebnis der fHRP- abhängigen Analyse dieses Parameters mit abfallender Tendenz für beide Herzfrequenzmuster könnte ebenso die physiologische Entwicklung sympathovagaler Balance entnommen werden, unter dem Gesichtspunkt dass in diesem Quotienten sympathischer Einfluss, vertreten im Dividenden als auch im Divisor, relativiert wird.

6.2.3 Entwicklung der Komplexitätsparameter der fHRV

Allgemein betrachtet verhält sich die Komplexität invers zu Vorhersagbarkeit bzw. Regelmäßigkeit. Im zunehmend komplexen System sinkt der Grad der Vorhersagbarkeit des nächsten Herzschlages. Die Transinformation als Informationsgehalt über zukünftige Herzschläge aus der Information vorangegangener nimmt ab (Ronneburger 2006).

Ein Abfall von Komplexitätsmaßen findet im physiologischen Korrelat der Zunahme von integrativen Verhaltensmustern wie bspw. bewegungsinduzierten Herzfrequenzakzelerationen über den Gestationsverlauf Ausdruck.

Steigende Komplexität kann dagegen als fortgeschrittene Entwicklung eines komplexen Systems, bspw. des Herz- Kreislauf- Systems, interpretiert werden.

Je besser das System als Ganzes entwickelt ist, desto besser kann die Regulation funktionieren, was die ebenbürtige Ausbildung des Regulationssystems voraussetzt. Als wesentlicher Einflussfaktor kann das ANS angenommen, durch Komplexität die Reife des fetalen ANS reflektiert werden (Hoyer et al. 2009, van Leeuwen et al. 1999).

Da durch zunehmende Datenlänge eine Beeinflussung von fHRV- Komplexitätsparametern der Langzeitvariabilität in Form von durchgehend höheren Werten nachgewiesen werden konnte (Ronneburger 2006, Kariniemi und Hukkinen 1977), wurden für die Berechnung der Komplexitätsparameter in dieser Arbeit längere Datenintervalle berücksichtigt (vgl. 6.1).

In ihrer grundlegenden Arbeit stellten van Leeuwen et al. (van Leeuwen et al. 1999) fest, dass die Approximierte Entropie als Komplexitätsparameter mit zunehmenden Gestationsalter signifikant

anstieg. Dieser Anstieg wurde als allgemeine Zunahme der Komplexität der Herzzeitreihe interpretiert.

Durch Betrachtung der unterschiedlichen Aktivitätszustände in Terminnähe fiel auf, dass die auch in dieser Arbeit angewandte Kullback- Leibler- Entropie eine geringere Komplexität der Herzschlagzeitreihe bei Zunahme der fetalen Aktivität anzeigte. Reziprok verhielt sich die Approximierte Entropie (Frank et al. 2006). Daher wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse im Gesamtkollektiv und getrennt nach fetalem Herzfrequenzmuster betrachtet und die Komplexität bzw. Vorhersagbarkeit über unterschiedliche Zeithorizonte einbezogen.

Die in den Abbildungen 38 bis 49 dargestellten Ergebnisse der Komplexitätsparameter lassen Nachfolgendes vermuten:

Im Gesamtkollektiv kommt es mit Zunahme des Gestationsalters zu einer Abnahme der Komplexität über kürzere Zeithorizonte (KLE1_res und KLE_fHF) und zu einer Zunahme der Komplexität über längere Zeithorizonte, insbesondere im Bereich der KLE_fLF, während über extrem lange Zeithorizonte kein Trend abzulesen war. Somit spiegelt die KLE_fLF am ehesten die von van Leeuwen et al. beschriebenen Ergebnisse in dieser Studie wider.

Die Komplexitätsabnahme über kurze Zeithorizonte findet sich bei getrennter Betrachtung der fHRP nur noch in aktiven Mustern wieder. Es kann also angenommen werden, dass die mittels linearer Parameter der fHRV nachgewiesene Zunahme sympathischer Aktivierung im aktiven fHRP mit einer Zunahme der Vorhersagbarkeit der Zeitreihe bis zu einem Zeithorizont, der dem fHF – Frequenzbereich entspricht, einhergeht. Der Anstieg der Komplexitätsmaße mit dem GA kann als weiteres Indiz für Veränderungen des parasympathischen Einflusses im sich entwickelnden ANS aufgefasst und als gesteigerte Vernetzung aufgrund von höherer Organreife und deren Einbindung in das gesamte System verstanden werden (van Leeuwen et al. 1999). Während fetaler Ruhezustände erhält das Herz mit zunehmendem Gestationsalter mehr Freiheit zur Selbstregulation, was der Vorhersagbarkeit entgegenwirkt (Hoyer et al. 2009).

Als Zeichen einer abnehmenden Vorhersagbarkeit nimmt die KLE_fLF mit zunehmendem GA sowohl in fHRP- unabhängiger als auch –abhängiger Untersuchung einen signifikant abfallenden Verlauf.

Durch das trendartige Ergebnis der Varianzanalyse für KLE_fVLF kann Untersuchungshypothese 2 dieser Arbeit wiederholt gestützt und vorherige Ergebnisse dieser Analyse bekräftigt werden.

Da die Testung zwischen fHRP I und II durch Mann- Whitney- U- Test in den Gruppenvergleichen der Komplexitätsparameter sehr schwankende und breit gestreute, allenfalls trendartige Ergebnisse hervorbrachte, wird diesen im Folgenden keine tiefere Bedeutung beigemessen.

Komplexitätsparameter- gestützt war es im Rahmen dieser Arbeit nicht eindeutig möglich, spezielle Entwicklungsphasen im fetal autonomen Reifungsprozess nachzuweisen.

6.3 Diskussion der Untersuchungsansätze

FHRP- unabhängige Regressionsanalyse

Durch die Art der Auftragung wird eine Betrachtung insbesondere in Hinblick auf die Richtung der sich über das GA entwickelnden fHRV- Parameter und damit der fetalen Herzfrequenzvariabilität ermöglicht.

FHRP- abhängige Regressionsanalyse

Die Unterscheidung durch visuelle Klassifizierung und Berücksichtigung charakteristischer fetaler Herzfrequenzmuster (fHRP I und II), die für ruhige und aktive Verhaltenszustände des Feten eintreten, konnte gestützt durch 30 minütige fMKG- Messungen entscheidende Unterschiede in Hinblick auf die fHRV- Parameterwerte aufzeigen und beweist einmal mehr und mit dieser Arbeit für lange Messintervalle deren große Bedeutung so wie es ebenfalls die Annahme von Untersuchungshypothese 2 dieser Arbeit unterstützt.

Darüber hinaus erlaubt diese Art der Untersuchung die Unterscheidung der in fHRP I repräsentierte parasympathische und die in fHRP II repräsentierte sympathische Aktivität (Schneider et al. 2008) und verhilft somit zur Annahme von Untersuchungshypothese 3 dieser Arbeit.

Varianzanalyse

Die durch die Regressionsanalyse in fHRP- abhängiger Auswertung aufgezeigten sichtlichen Bifurkationen zwischen den Regressionsgeraden von fHRP I und II bei den berechneten fHRV- Parametern SDNN, RMSSD, fLF, fVLF, fLF/fHF, fVLF/fHF, KLE_1res, KLE_fHF und KLE_fVLF verdeutlichen die Wichtigkeit der durchgeführten Varianzanalyse.

Diese Analyse bestätigte für jeweils einen fHRV- Parameter aus jeder aufgeführten Domäne (SDNN signifikant, fVLF und KLE_fVLF mit statistischem Trend) den Einfluss des fetalen Herzfrequenzmusters auf die fHRV- Parameter unter Berücksichtigung der Schwangerschaftswoche und verhilft somit zur Annahme von Untersuchungshypothese 2 durch eben diese Parameter.

Vergleich: fHRP-un/abhängig

Visuell beurteilt, fällt bei allen berechneten fHRV- Parametern eine annähernde Parallelität/ Ähnlichkeit im Verlauf (Schnittpunkt mit der y- Achse; Anstieg) zwischen der Regressionsgeraden der fHRP- unabhängigen Analyse und jener fHRP II- zugeordneten der Regressionsanalyse unter fHRP- Berücksichtigung auf. Ein stärkerer Einfluss des aktiven fetalen Herzfrequenzmusters (fHRP II) im Gegensatz zu fHRP I auf den gesamten Datensatz kann vermutet werden. Naheliegende Interpretation angesichts des wiederkehrendes Bildes bei Betrachtung aller linearen HRV – Parameter ist, dass die in Voruntersuchungen (van Leeuwen et al. 1999, Ohta et al. 1999) beschriebene Zunahme der fetalen Herzfrequenzvariation, die mit einer Diversifikation in höheren Gestationsaltern einhergeht im Wesentlichen durch eine Zunahme der Variabilität der in den genannten Untersuchungskollektiven repräsentierten Feten im aktiven Zustand zu erklären ist. Da dieser aktive Zustand (repräsentiert in fHRP II) prozentual häufiger vorkommt, kann eine stärkere Beeinflussung der fHRV- Parameter- Werte durch unbalancierte Verteilung im Untersuchungskollektiv nicht abschließend ausgeräumt werden. Unterstrichen werden kann jedoch in jedem Fall die Wichtigkeit der Klassifizierung von fetalen Herzfrequenzmustern und die klare Unterscheidung und Trennung dieser für die fHRV- Analyse.

Gruppenvergleiche

Die fHRP- abhängige Untersuchung unter Berücksichtigung der nach Gestationsalter definierten Gruppen erwies sich für den hier zugrunde liegenden Datensatz mit breit streuenden Ergebniswerten lediglich als beschränkt wegweisend.

Ein umfangreicherer Datensatz mit größerer Anzahl für aktive und ruhige fHRP wäre für die genauere Erforschung von fetalen autonomen Entwicklungssprüngen wünschens- und für nachfolgende Studien dringend empfehlenswert.

Ebenso bestünde mit einem größeren Umfang an Messsätzen die Möglichkeit, eine abweichende Gruppeneinteilung zu wählen, die im besten Fall eine Unterscheidung in SSW- Schritten zuließe.

Die Gruppeneinteilung in dieser Arbeit erwies sich für die durchgeführten Untersuchungen als suffizient, insofern sie die Unterscheidung wichtiger fetaler Entwicklungsabschnitte und die Bestätigung vorheriger Ergebnisse zuließ.

6.4 Grenzen

Eine im Vergleich zu Voruntersuchungen erheblich längere Messdauer zur Gewinnung der fetalen Herzzeitreihen wie die in dieser Arbeit vorgelegten 30 minütigen Intervalle könnte trotz innovativer Länge möglicherweise nur einen kurzen Auszug von darüber hinaus gehenden und anhaltend fetalen Verhaltensabläufen bedeuten (Pillai und James 1990b).

Jedem Dasein ist der Wechsel von Ruhe und Aktivität eigen und sollte ge- und beachtet werden.

So wird auch der Einfluss auf das hämodynamische Gefüge individuell und immer wieder neu gestaltet.

Möglicherweise ist diese Querschnittsstudie von einer gewissen interindividuellen Variabilität geprägt, die durch einen Längsschnitt verringert werden könnte.

Auch würde ein insgesamt erweiterter Datenumfang wahrscheinlich eine größere Sicherheit in der Betrachtung und bestenfalls umfangreichere signifikante Ergebnisse liefern.

7 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit gelang eine Darstellung der fetalen autonomen Reifung anhand von fHRV-Parametern unter Berücksichtigung fetaler Herzfrequenzmuster als Abbild fetaler Verhaltenszustände basierend auf 30 minütige fMKG- Daten. Dem Bedarf nach langen Zeitreihen zur sichereren visuellen Klassifizierung konnte dabei Rechnung getragen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmendem Gestationsalter zu einem Anstieg der fetalen Herzfrequenzvariabilität kommt.

Dies wird durch die Ergebnisse der fHRV- Parameter SDNN, RMSSD, fHF, fLF, fVLF und KLE_fLF bereits in der fHRP- unabhängige Regressionsanalyse deutlich.

Dahinter kann die zunehmende Reife des fetalen ANS mit steigendem GA als regulierende Einflussgröße auf die fHRV angenommen werden.

Da sowohl die Aktivität des Sympathikus als auch die des Parasympathikus mit steigendem GA zunimmt, war es notwendig geeignete Unterscheidungsmöglichkeiten der beiden ANS- Anteile anzuwenden. Dies gelang sowohl durch die Berechnung speziell repräsentativer fHRV- Parameter als auch insbesondere durch die Anwendung fHRP- abhängiger Untersuchungen.

Eine Erkenntnis über die Beeinflussung der fHRV- Parameter durch fetale Aktivitätszustände und deren repräsentative Herzfrequenzmuster war durch vorangegangene Untersuchungen vorgelegt worden (Ronneburger 2006).

In den fHRV- Parametern zeigte sich eine Diskriminierung fetaler Herzfrequenzmuster über den gesamten untersuchten Schwangerschaftszeitraum.

Durch die Diskriminierung von fHRP I und II konnte gezeigt werden, dass das fetale Herzfrequenzmuster ein hochwertiger Parameter des autonomen Kontrollniveaus vor der und über die 32. SSW hinaus darstellt. Folglich ist die Unterscheidung fetaler Herzfrequenzmuster vor Durchführung der fHRV für nachfolgende Studien zu empfehlen.

Auch konnte gerade im Zusammenspiel der fHRV- Parameter SDNN und RMSSD verdeutlicht werden, dass fHRP II durch eine stärkere und im Schwangerschaftsverlauf zunehmende sympathische Aktivität charakterisiert ist als fHRP I, dass allerdings die parasympathische Modulation in beiden fHRP beinhaltet ist und mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter ebenso zunimmt. Indirekt, da ohne signifikantes Pendant, kann dies auch aus den Ergebnissen der Quotienten aus den linearen Frequenzparametern entnommen werden.

Korrelationen der Ergebnisse von linearen Zeit- und Frequenzparametern unterstreichen die Plausibilität der Ergebnisse.

Durch Gruppenvergleiche konnte auf fetale Entwicklungsphasen in der fHRV hingedeutet werden.

Trotz wenig signifikanter Veränderungen der fHRV- Parameter im Sinne deutlicher Entwicklungssprünge konnte aus den Ergebnissen dieser Arbeit in Hinblick auf die fetale autonome Reifung auf einen entscheidenden Wandel vor der 32. SSW geschlussfolgert werden.

Überwiegende Ergebnisse berechneter Komplexitätsmaße deuteten schließlich auf ein Ansteigen der Komplexität im System als auch auf ein Abfallen der Vorhersagbarkeit als Zeichen zunehmender Selbstregulation und –organisation der intrinsischen Herzfrequenzregulation, die sich mit der Zunahme der Herzgröße über den Gestationsverlauf erklären.

Die vorliegenden Ergebnisse bilden eine Basis zur Beurteilung von fHRV- Werten normal entwickelter Feten und deren autonomem Zustand über den Schwangerschaftsverlauf aufgrund von fMKG- Datenreihen über 30 min. Hierdurch wird eine Abgrenzung von fetal pathologischen Zuständen ermöglicht. Weiterführend umfassendere Studien sind nötig, um gezielt differenzierte Aussagen zu fetalen autonomen Entwicklungssprüngen treffen zu können. Ein individuelles Reifungsmonitoring kann allerdings erst durch eine Längsschnittstudie erreicht werden.

8 Literatur- und Quellverzeichnis

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213:220-222.

Alferevic Z, Hofmeyr GJ. 1999. Antenatal cardiotocography. In: Rodeck CH, Whittle MJ, Hrsg. *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. London Edinburgh New York Philadelphia Sydney Toronto: Churchill Livingstone, 909- 918.

Antoni H. 1997. Erregungsphysiologie des Herzens. In: Schmidt RF, Thews G, Hrsg. *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 472- 496.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) und der AG für Materno-Fetale Medizin (AGMFM). 2007. Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. DGGG-Leitlinien: CTG. AWMF online. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-036_S1_Anwendung_des_CTG_waehrend_Schwangerschaft_und_Geburt_11-2007_11-2012.pdf Datum des letzten Aufrufs: 12.10.2010

David M, Hirsch M, Karin J, Toledo E, Akselrod S. 2007. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol*, 102:1057-1064.

DiPietro JA, Hodgson DM, Costigan KA, Hilton SC, Johnson TR. 1996. Fetal neurobehavioral development. *Child Dev*, 67:2553-2567.

DiPietro JA. 2005. Neurobehavioral assessment before birth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11:4-13.

DiPietroPaolo D, Müller H-P, Erné SN. 2005. A novel approach for the averaging of magnetocardiographically recorded heart beats. *Phys. Med. Biol*, 50:2415–2426.

Drews U. 1993. *Taschenatlas der Embryologie*. 1. Aufl. Stuttgart New York: Thieme Verlag, 280-301.

Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra BP. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung*, 28:82- 99.

Frank B, Pompe B, Schneider U, Hoyer D. 2006. Permutation entropy improves fetal behavioural state classification based on heart rate analysis from biomagnetic recordings in near term fetuses. *Med Biol Eng Comput*, 44:179-187.

Goeschen K, Koepcke E. 2003. *Kardiotokographie- Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag, 46-65.

Grimm B, Haueisen J, Huotilainen M, Lange S, Van Leeuwen P, Menendez T, Peters MJ, Schleussner E, Schneider U. 2003. Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26:2121-2126.

- Haueisen J, Nowak H, Liehr M, Hilgenfeld B, Erne SN, Trebeschi A. A 195 channel SQUID magnetometer system for vectorial biomagnetic measurements [Abstract]. Jena: Friedrich- Schiller- Universität.
- Hoyer D, Heinicke E, Jaekel S, Tetschke F, Di Pietro Paolo D, Haueisen J, Schleusner E, Schneider U. 2009. Indices of fetal development derived from heart rate patterns. *Early Hum Dev*, 85:379-86.
- Kähler C. 2004. Die fetale Magnetokardiografie –FMKG- eine Methode der komplexen Evaluierung der fetalen Herzaktion im physiologischen Schwangerschaftsverlauf, bei Wachstumsretardierung, fetalen Arrhythmien und congenitalen Herzfehlern [Habilitationsschrift]. Jena: Friedrich- Schiller- Universität.
- Karin J, Hirsch M, Akselrod S. 1993. An estimate of fetal autonomic state by spectral analysis of fetal heart rate fluctuations. *Pediatr Res*, 34:134- 138.
- Kariniemi V, Hukkinen K. 1977. Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography. *Am J Obstet Gynecol*, 128:526-530.
- Knierim HJ, Mecking D. 1981. Anatomie und pathologische Anatomie des spezifischen Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems sowie des kontraktiven Myokards. In: Lüderitz B, Hrsg. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen Pathophysiologie - Klinik – Therapie. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Lange S, Van Leeuwen P, Geue D, Hatzmann W, Grönemeyer D. 2005. Influence of gestational age, heart rate, gender and time of day on fetal heart rate variability. *Med Biol Eng Comput*, 43:481-486.
- Lange S, Van Leeuwen P, Schneider U, Frank B, Hoyer D, Geue D, Grönemeyer D. 2009. Heart rate features in fetal behavioural states. *Early Hum Dev*, 85:131-135.
- Langman J. 1989. Medizinische Embryologie. 8. Aufl. Stuttgart New York: Thieme Verlag, 193-225.
- Larsen WJ. 1997. Human Embryology. New York Edinburgh London Madrid Melbourne San Francisco Tokyo: Churchill Livingstone, 151- 188.
- Liehr M. 2008. Validierung biomagnetischer Verfahren bei isotroper und anisotroper Volumenleitung in einem Torsophantom [Dissertationsschrift]. Jena: Friedrich-Schiller- Universität.
- Longin E, Schaible T, Lenz T, König S. 2005. Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations. *Early Hum Dev*, 81:663-671.
- Lowery CL, Govindan RB, Murphy P, Eswaran H. 2008. Assessing Cardiac and Neurological Maturation During the Intrauterine Period. *Semin Perinatol*, 32:263-268.
- Malik M, Camm AJ. 1993. Components of heart rate variability- what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72:821-822.
- Moore KL, Persaud TVN. 2007. Embryologie. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 372-388, 507.
- Morgenstern J, Abels T, Somville T, Weis G, Wolf P. 1994. Accuracy of fetal heart rate monitoring. *Gynakologe*, 27:123-129.

- Nowak H. 2006. Biomagnetism. In: Andrä W and Nowak H, Hrsg. Magnetism in Medicine: A Handbook, Second Edition. Weinheim: WILEY- VHC, 98- 143.
- Ohta T, Okamura K, Kimura Y, Suzuki T, Watanabe T, Yasui T, Yaegashi N, Yajima A. 1999. Alteration in the low-frequency domain in power spectral analysis of fetal heart beat fluctuations. *Fetal Diagn Ther*, 14:92-97.
- Padhye NS, Brazdeikis A, Verklan MT. 2006. Change in complexity of Fetal Heart Rate Variability. IEEE. EMBS Annual International Conference. New York City.
- Parer JT. 1983. Fetal heart rate. In: Creasy RK, Resnik R, Hrsg. Maternal- Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: W.B. Saunders, 298- 325.
- Peters M, Crowe J, Piéri J-F, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, Stinstra J, Shakespeare S. 2001. Monitorings the fetal heart non- invasively: a review of methods. *J. Perinat. Med*, 29: 408- 416.
- Pillai M, James D. 1990a. Behavioral states in the normal mature human fetus. *Archives of Disease in Childhood*, 65:39- 43.
- Pillai M, James D. 1990b. The Development of Fetal Heart Rate Patterns During Normal Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 76:812-816.
- Piper HM. Herzerregung. 2005. In: Schmidt RF, Lang F Thews G, Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 29. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 553- 574.
- Rohen JW. 2007. Morphologie des menschlichen Organismus. 3. Aufl. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben, 186- 194.
- Ronneburger A, Kähler C, Hoyer D, Schleussner E, Schneider U, Haueisen J and Seewald HJ. 2004. Influence of fetal state of activity and duration of recording time on linear and non- linear parameters of fetal heart rate variability investigated by fetal magnetocardiography. *Biomed Eng*, 48(Suppl): 143.
- Ronneburger A. 2006. Untersuchung der Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems durch FMKG-gestützte Analyse von Parametern der Herzfrequenzvariabilität [Dissertationsschrift]. Jena: Friedrich-Schiller- Universität.
- Sachs L, Hedderich J. 2009. Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R. 13. Aufl. Dordrecht: Springer.
- Schneider A. 2004. Untersuchung der Reifung des fetalen Herzsignals im fetalen Magnetokardiogramm [Dissertation]. Jena: Friedrich- Schiller- Universität.
- Schneider U, Schleussner E. 2006. In: Andrä W and Nowak H, Hrsg. Magnetism in Medicine: A Handbook, Second Edition. Weinheim: WILEY- VHC, 268- 273.
- Schneider U, Frank B, Fiedler A, Kaehler C, Hoyer D, Liehr M, Haueisen J, Schleussner E. 2008. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med*, 36:433-441.
- Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, Jaekel S, Liehr M, Haueisen J, Hoyer D. 2009. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and

parasympathetic braches of the autonomic nervous system. *Physiological Measurement*, 30:215-226.

Schrader J. 2003. Das Herz. In: Klinke R, Silbernagl S, Hrsg. *Lehrbuch der Physiologie*. 4. korrigierte Aufl. Stuttgart New York: Thieme Verlag, 110- 143.

Silbernagl S, Despopoulos A. 2007. *Taschenatlas der Physiologie*. 7. Aufl. Stuttgart New York: Thieme Verlag, 192- 196.

Steding G, Seidl W. 1990. Cardio- vaskuläres System. In: Hinrichsen K-V, Hrsg. *Humanembryologie*. Berlin: Springer Verlag, 248- 261.

Task Force. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J*, 17:354-381.

Van Gejn HP. 1998. Cardiotocography. In: Kurjak A, Hrsg. *Textbook of Perinatal Medicine*. London New York: The Parthenon Publishing Groop, 1424- 1428.

Van Leeuwen P, Schüssler M, Bettermann H, Lange S, Hatzmann W. 1995. Magnetocardiography for assessment of fetal heart actions. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 55:642-646.

Van Leeuwen P, Bettermann H, Schüßler M, Lange S. 1998. Magnetocardiography in the determination of fetal heart rate complexity. In: Aine C, Okada YC, Stroink G, Swithenby S, Wood C, Hrsg. *Advances in Biomagnetism Research: Biomag '96*. New York: Springer- Verlag.

Van Leeuwen P, Lange S, Bettermann H, Grönemeyer D, Hatzmann W. 1999. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev*, 54:259-269.

Van Leeuwen P, Lange S, Geue D, Grönemeyer D. 2007. Heart rate variability in the fetus: a comparison of measures. *Biomed Tech (Berl)*, 52:61-65.

Vogel S. 2006. Vergleich von Parametern der fetalen Magnetokardiographie unter Verwendung von biomagnetischen Mess-Systemen mit unterschiedlicher Anzahl von Messkanälen [Dissertationsschrift]. Jena: Friedrich-Schiller- Universität.

Voigt M, Schneider KTM, Jähig K. 1996. Analyse des Geburtengutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh Frauenheilk*, 56:550-558.

Wakai RT, Wang M, Pedron SL, Reid DL, Martin CB Jr. 1993. Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. *Early Hum Dev*, 35:15-24.

Wakai RT. 2004. Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1:65-71.

Welsch U. 2003. *Lehrbuch Histologie*. 1. Aufl. München Jena: Urban & Fischer Verlag, 230- 232.

Zhuravlev YE, Rassi D, Mishin AA, Emery SJ. 2002. Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum Dev*, 66:1-10.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von April 2006 bis Dezember 2011 an der Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsfrauenklinik Jena in Zusammenarbeit mit dem Biomagnetischen Zentrum der FSU Jena.

Danken möchte ich an dieser Stelle folgenden Personen, die wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner, meinem Doktorvater, für die Vergabe des Themas, seine Präsenz und das Zusprechen von Motivation in wichtigen Momenten.

Herrn OA Dr. med. Uwe Schneider, dem Leiter der Arbeitsgruppe „Fetaler Biomagnetismus“, für die wissenschaftliche Unterstützung und engagierte Beratung sowie für die Ermutigung zum Fertigstellen dieser Arbeit und für die unkomplizierte Betreuung in der immer wieder so selbstverständlich eingeräumten Zeit.

Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer ebenfalls für den intensiven wissenschaftlichen Beistand und die engagierte Betreuung und Beratung, wann immer ein Ansprechpartner von Nöten war.

Letzteren beiden gilt mein herzlicher Dank auch und besonders für die viele Mühe des Korrektur Lesens des Manuskripts inkl. aller konstruktiven Kritiken und für ihre Geduld.

Den Mitarbeiter des Biomagnetischen Zentrums:

Stellvertretend und besonders Herrn Dr. rer. nat. Mario Liehr und Herrn Dipl. Ing. Uwe Schulze.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Fetaler Biomagnetismus“:

Frau Angelika Stacke, Frau Jana Ziegler und Herrn Dipl.-Wirt.-Ing. (FH) Samuel Nowack.

Insbesondere gilt mein Dank dabei auch Susann Jäkel und Franziska Jaenicke für das angenehme Miteinander.

Den Mitarbeitern des Institutes für Statistik sei gedankt für die verständnisvollen und sachlichen Beratungen.

Herzlich danken möchte ich auch allen, die mich auf diesem Weg begleitet haben:

Alexander Wege für das kritische Lesen des Manuskriptes und die guten Hinweise.

Katrin Stoy und Katrin Horn für die offenen Ohren und die richtigen Worte in schwierigen Stunden.

Meinen Eltern für ihr Dasein mit Herz und mit Hand, wann immer Hilfe gefragt war und das durch sie geschenkte Gefühl, dass ein jeder Weg der richtige sein kann.

Malte für seine Herzensenergie.

Meinem Ehemann für die treue Begleitung während des kompletten Entstehungsprozesses dieser Arbeit, für die geduldige Unterstützung bei IT- Fragen und das immerwährende positive Denken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: OA Dr. med. Uwe Schneider

Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer

Dr. rer. nat. Mario Liehr

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.